Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СИЗОВА
Ольга Владимировна

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПОДХОДОВ К СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

РАДЬКОВ Олег Валентинович

Тверь – 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ…… 4-13

ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (обзор литературы)……. 14-33

1.1. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: связь с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами…….. 14-17

1.2. Клинические предикторы осложнений гестации и ее исходов у беременных с хронической артериальной гипертензией…….. 17-19

1.3. Генетическая предрасположенность, как фактор прогноза течения гестации и ее исходов при хронической артериальной гипертензии…... 19-25

1.4. Стратегия антигипертензивной терапии и профилактики у беременных с хронической артериальной гипертензией…….. 25-30

1.5. Фармакогенетический подход к оптимизации антигипертензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией…… 30-33

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……... 34-45

2.1. Организация исследования и принципы формирования выборок ... 34-37

2.2. Типирование однонуклеотидных полиморфизмов генов…….. 37-38

2.3. Спектральный анализ вариабельности ритма сердца……. 38-40

2.4. Суточное мониторирование артериального давления …….. 41-43

2.5. Антенатальная оценка состояния плода …….. 43

2.6. Статистические методы анализа полученных данных ……... 44-45

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ… 46-116

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика наблюдений в суммарных выборках …….. 46-57

3.2. Прогнозирование преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией…….. 58-71

3.2.1. Клинико-генетические ассоциации и риск преэклампсии…….. 59-68
3.2.2. Модель индивидуальной оценки риска преэклампсии…… 68-71
3.3. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с хронической артериальной гипертензией …….. 71-84
3.3.1. Клинико-генетические ассоциации и риск задержки роста плода. 72-81
3.3.2. Модель индивидуального прогноза задержки роста плода…… 81-84
3.4. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией ……. 84-97
3.4.1. Клинико-генетические ассоциации и оценка эффективности антигипертензивной терапии ……..…….. 86-95
3.4.2. Модель индивидуального прогноза эффективности антигипертензивной терапии ……. …… 95-97
3.5. Фармакогенетические аспекты действия бисопролола у беременных с хронической артериальной гипертензией …… 98-112
3.5.1. Эффекты бисопролола и полиморфный локус Arg389Gly гена *ADRB1*…… 101-107
3.5.2. Эффекты бисопролола и полиморфный локус Ser49Gly гена *ADRB1*…… 107-112
3.6. Оценка эффективности персонификации подходов к снижению частоты гестационных осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией…….…..… 112-116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…… 117-136
Выводы……... 137-138
Практические рекомендации…… 139-140
Список сокращений……..... 141-142
Список литературы…… 143-170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) осложняет 1 - 5% беременностей [146, 155]. Ассоциация ХАГ с увеличением возраста матери неизбежно будет способствовать росту распространенности этого заболевания. Так за последние десятилетия число первородящих старше 35 лет увеличилось в 8 раз, а частота ХАГ в этой возрастной группе в 2 раза выше популяционного уровня для фертильного возраста [58, 69, 211].

Важно, что в Российской Федерации почти у каждой третьей женщины старше 25 лет отмечается повышение артериального давления (АД) [1, 3, 13]. Однако наряду с увеличением материнского возраста тренд роста частоты ХАГ у беременных поддерживает распространенность и других факторов риска, включая ожирение и метаболический синдром [55, 120, 251].

Заболевание ХАГ в значительной степени и непосредственно оказывает влияние на частоту осложнений гестации и её неблагоприятные исходы для матерей и новорожденных, распространенность которых у пациенток с хроническим повышением АД за последние 15-20 лет возросла на 50 % [43, 69, 121, 195]. Развитие преэклампсии и задержки роста плода у беременных с ХАГ являются причиной наиболее неудовлетворительных акушерских и перинатальных результатов гестации среди гипертензивных женщин [147, 155, 185, 201].

Предприняты попытки улучшения методов антенатального скрининга осложнений у беременных высокого риска, связанного с повышением АД при гестации, в т. ч. ХАГ [124, 186, 210]. Например, проводимое в настоящее время мультицентровое исследование Aspirin for Evidence - Based Preeclampsia Prevention (ASPRE) [91, 92, 93]. Показатели, используемые в разрабатываемых системах скрининга, включают клинико-анамнестические и биохимические параметры, описывающие тестируемые выборки [113, 130, 252]. Однако подобного рода системы для внедрения в широкую практику, безусловно, требуют апробации в национальных проспективных когортах.

Установлено, что генетическую детерминацию ХАГ составляет большое число молекулярных вариантов генов, обеспечивающих до 40 - 50 % наследуемости фенотипической вариабельности АД [10, 50, 152]. Такое разнообразие у пациенток, вступающих в беременность с исходно повышенным уровнем АД, лежит в основе существенных различий по клинической картине (клинический полиморфизм) заболевания и осложнений процесса гестации при ХАГ [86, 100, 141, 228].

Публикуются сведения относительно анализа ассоциаций полиморфизмов генов с риском гестационных осложнений у беременных, страдающих ХАГ [152, 164, 187]. Однако, несмотря на высокую прикладную значимость полученных результатов, воспроизводимость их в разных популяциях оказывается невозможной по причине гетерогенности последних [63, 208, 248]. Кроме того, полиморфные маркеры генов не включены ни в одну из предлагаемых моделей персонализированной оценки риска осложнений гестации у беременных с ХАГ.

Целевые уровни АД достигаются не более чем у 50% беременных с ХАГ, получающих антигипертензивную терапию [76, 180, 192]. В процессе решения данной проблемы появляются данные о том, что в значительной степени генетические особенности организма, определяют фармакологические характеристики действия антигипертензивных препаратов [65, 165, 179, 206].

Бисопролол – препарат группы β–адреноблокаторов, включенный в Национальные рекомендации 2018 года в качестве антигипертензивного лекарственного средства для беременных [13]. Препарат отличается высокой кардиоселективностью и пролонгированным действием, однако его клиническая эффективность отличается значительной индивидуальной вариабельностью [59, 77].

В этой связи есть данные, что на фармакодинамику β-адреноблокаторов влияют изменения в генах, кодирующих синтез молекул–мишеней – β1–адренорецепторов, в частности ген *ADRB1*. Однонуклеотидные полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* характеризуются аминокислотными заменами, изменяющими функцию β1–адренорецепторов, а значит, предположительно, могут влиять на фармакологические эффекты β-адреноблокаторов [25, 61, 123, 230]. Однако это утверждение касается не всех препаратов этой группы, а для беремен-

ных в отношении бисопролола такие данные отсутствуют вовсе. В этой связи вопросы фармакогенетики β – адреноблокаторов, и бисопролола в частности, являются одними из ключевых для оптимизации эффективности антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ.

Степень разработанности темы исследования

Пациенток с ХАГ, как правило, относят в общую группу высокого перинатального и акушерского риска, что в большинстве случаев исключает этих беременных из глобальных систем скрининга гестационных осложнений, как самостоятельную категорию расстройств, поэтому разработка систем индивидуального прогноза неблагоприятных исходов гестации для матери и плода у них выполнена крайне фрагментарно.

Исследованию генетической составляющей при анализе риска гипертензивных расстройств у беременных посвящено большое количество работ [16, 71, 107, 132, 134]. Однако данные относительно прогнозирования гестационных осложнений у беременных с ХАГ на основании анализа генотип – фенотипических ассоциаций немногочисленны и охватывают очень незначительный перечень полиморфных локусов генов-кандидатов.

Исследование особенностей фармакологических свойств антигипертензивных препаратов у беременных происходит невысокими темпами, что во многом объясняется контингентом обследуемых и невозможностью полноценной рандомизации среди этих пациенток. В этой связи вопросы фармакогенетики β – адреноблокаторов у беременных, страдающих ХАГ и бисопролола, в частности, изучены недостаточно.

Исходя из вышеизложенных обстоятельств, касающихся актуальности и степени разработанности исследования относительно разработки новых методов прогнозирования осложнений гестации и оптимизации антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ, в ходе проведения представленной работы, сформированы цель и задачи.

Цель исследования:

Улучшение акушерских и перинатальных показателей у беременных с хронической артериальной гипертензией путем персонификации подходов к снижению частоты гестационных осложнений.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-генетические факторы, влияющие на риск развития преэклампсии и задержки роста плода, у беременных с ХАГ.
2. Определить клинико-анамнестические и генетические критерии, ассоциированные с уровнем контроля АД при гипотензивной терапии, у беременных с ХАГ.
3. Разработать персонифицированные модели оценки: риска развития преэклампсии и задержки роста плода, эффективности гипотензивной терапии у беременных с ХАГ.
4. Определить индивидуальную чувствительность к терапии бисопрололом у беременных с ХАГ в подгруппах молекулярных вариантов локусов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*.
5. В проспективной когорте беременных с ХАГ оценить эффективность разработанных персонифицированных подходов к снижению частоты осложнений гестации.

Научная новизна исследования

Выявлены новые клинико-генетические факторы, влияющие на риск развития преэклампсии и задержки роста плода у беременных с ХАГ.

На основании вновь выявленных предикторов разработаны и оценены как эффективные модели оценки персонифицированного риска преэклампсии и задержки роста плода для пациенток с ХАГ.

Впервые у беременных с ХАГ при проведении антигипертензивной терапии установлены клинико-генетические ассоциации, влияющие на эффективность

контроля артериального давления, а также разработана персонифицированная модель, прогнозирующая вероятность достижения целевых значений уровня артериального давления.

Впервые проведен анализ индивидуальной чувствительности к терапии бисопрололом у беременных с ХАГ, отнесенных к различным молекулярным вариантам полиморфизмов гена *ADRB1*.

Предложены новые методы оптимизации акушерских, а также перинатальных показателей у беременных с ХАГ, основанные на персонификации оценок риска осложнений гестации и подходов к антигипертензивной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ распределения частот изучаемых молекулярных вариантов генов позволяет определить направления наследования гестационных осложнений и степень контроля уровня АД при назначаемой терапии антигипертензивными препаратами, а также представить данные генотипирования в качестве прогностических критериев указанных событий для беременных с ХАГ.

Показатели 24-часового профиля АД и результатов анализа вариабельности ритма сердца характеризуют механизмы перестройки гемодинамики, предшествующей развитию преэклампсии, задержки роста плода, достижению целевых значений АД на фоне терапии и являются значимыми предикторами этих состояний у пациенток с ХАГ в динамике гестации.

Выделение значимых моделей оценки персонифицированного риска преэклампсии, задержки роста плода и вероятности контроля АД на фоне лечения позволяет оценить целостный характер патогенеза указанных клинических вариантов течения гестации у беременных с ХАГ, а также является эффективным инструментом их прогнозирования.

Показаны фармакогенетические характеристики проводимой терапии бисопрололом в подгруппах сайтов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* у беременных с ХАГ, что позволило сформировать выборку пациенток, чье лечение с учетом генетической составляющей указанным препаратом будет наиболее эффективным.

Сформулированные принципы ведения беременных с ХАГ, основанные на индивидуальных оценках риска осложнений гестации и подходов к антигипертензивной терапии, значимо улучшают исходы для матери, плода и новорожденного у этих пациенток.

Методология и методы исследования

Основой дизайна диссертационной работы является клиническое аналитическое исследование, в котором реализован ряд методов научного поиска: случай – контроль, ретроспективный и проспективный анализ, а также описание серии случаев. Гипотеза исследования, представленная в работе, сформулирована и подтверждена с помощью аналитического обзора литературы по теме исследования, наблюдения за клиническими случаями, анализа генотип – фенотипических ассоциаций, исследования параметров сердечно-сосудистой системы, статистической обработки накопленных баз данных и представлением результатов, а также формулировкой выводов и рекомендаций для практики.

Формировались выборки из двух групп беременных (основная и контрольная). В основную группу вошли 252 беременные, страдающие ХАГ.

Основным критерием включения в основную группу были клинические признаки, которые согласно утвержденным российскими национальными, а также международными протоколами и рекомендациями [2, 25], определяли заболевание как ХАГ.

Для решения поставленных задач основная группа беременных делилась на подгруппы относительно трех событий: развития преэклампсия и задержки роста плода, а также достижения целевого уровня АД при антигипертензивной терапии с последующим сравнением вновь образованных независимых выборок.

Контрольная группа включала 120 беременных с нормальными показателями уровня АД.

Исследование ассоциаций по методу случай-контроль относительно заявленных событий у пациенток с исходной формой артериальной гипертензии проводилось типирование 8 однонуклеотидным полиморфизмам шести генов: BsmI

(B/b) и FokI (F/f) гена рецептора витамина D *(VDR)*, Gly460Trp гена аддуцина - 1 *(ADD1)*, Arg389Gly и Ser49Gly гена бета-1 адренорецептора *(ADRB1)*, -344T/C гена альдостеронсинтазы *(CYP11B2)*, C825T гена бета-3 субъединицы белка G *(GNB3)*, а также +896A/G гена толл-подобного рецептора 4 *(TLR4)*.

Беременным дважды проводилось 24-часовое мониторирование АД осциллометрическим методом и анализ вариабельности ритма сердца спектральным методом путем исследования коротких записей ритмограмм в 14-20 недель и в 27-34 недели беременности, в том числе при проведении антигипертензивной терапии бисопрололом. Анализ вариабельности ритма сердца дополнен выполнением кардиорефлекторного теста.

Состояние плода оценивали с помощью ультразвукового исследования структур системы мать – плацента – плод, дополненного допплерометрической оценкой потоковых свойств сосудов этой системы. Кроме того проводилось антенатальное кардиотахографическое исследование.

Положения, выносимые на защиту

1. Преэклампсия у беременных с ХАГ ассоциирована с локусами FokI (F/f) гена *VDR* и +896A/G гена *TLR4*; развитию преэклампсии у пациенток с ХАГ предшествует прогрессирование нарушений автономной регуляции ритма сердца и показателей суточного мониторирования АД, сочетающиеся с односторонним снижением кровотока в маточной артерии. Установленные факторы, влияющие на риск развития преэклампсии, являются значимыми компонентами эффективной модели персонифицированного прогноза этого осложнения гестации у женщин с ХАГ.
2. Варианты BsmI (B/b) гена *VDR* и +896A/G гена *TLR4* ассоциированы с задержкой роста плода у пациенток с ХАГ; развитию этого осложнения беременности предшествуют патологические изменения 24-часовых кривых АД в 14-20 недель гестации и нарушения кровотока в обеих маточных артериях, а из представленной совокупности признаков выделены значимые предикторы задерж-

ки роста плода, включенные в модель индивидуализированного анализа риска этого заболевания.

3. Данные типирования в сайтах C825T гена *GNB3*, -344T/C гена *CYP11B2* и G460W гена *ADD1*, показатели автономного управления ритмом сердца и данные суточных ритмограмм АД в 14-20 недель гестации являются факторами, ассоциированными с уровнем контроля АД у беременных с ХАГ, а также формирующими эффективную модель индивидуального прогноза достижения целевого АД на фоне лечения гипотензивными средствами среди этих пациенток.
4. Эффективность терапии препаратом бисопролола у пациенток с ХАГ во время гестации ассоциирована с генотипами локуса Arg389Gly гена *ADRB1*.
5. Персонификация подходов к снижению частоты гестационных осложнений среди пациенток с ХАГ позволяет улучшить исходы для матери и новорожденного в этой группе женщин.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертации внедрены и используются в клиниках родовспомогательных учреждений Тверской области. Положения работы включены в образовательный процесс для преподавания студентам лечебного и педиатрического факультетов, а также клиническим ординаторам и практическим врачам - слушателям факультета дополнительного профессионального образования на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. Материалы диссертационного исследования включены в тематические главы двух учебно-методических пособий для студентов, утвержденных Центральной проблемной комиссией ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России.

Степень достоверности полученных результатов

Достигнутая значимость представленных данных в диссертационной работе обусловлена пошаговым выполнением исследовательского плана и достаточными по объёму выборками выделяемых групп беременных. Кроме того, статистические методы оценки фактических диссертационных данных применялись в стро-

гом соответствии и согласно последовательности, регламентированной алгоритмом, принятым в медицинских, а также биологических исследованиях.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором сформулирована основная исследовательская концепция и представлена последовательная программа выполнения диссертационной работы. Автором лично разработана формализованная анкета для регистрации анамнестических, клинических, функциональных и лабораторных признаков, характеризующих беременных в сформированных выборках. Компилирована и представлена электронная база данных по каждой группе обследованных. Автор участвовал в сборе образцов крови для типирования однонуклеотидных полиморфизмов генов, 24-часовом мониторировании уровня АД и анализе спектральных свойств ритма сердца, выполнил весь объем по статистическому тестированию выборок, подготовил и представил материалы для публикаций, а также непосредственно текст диссертационной работы.

Апробация результатов работы

Основные положения исследовательской и аналитической части работы имеют отражение в подготовленных докладах, приуроченных к Международной конференции «Регионализация перинатальной помощи», Тверь, 20 мая 2010 г., V Региональному научному форуму «Мать и Дитя», Геленджик, 26 - 28 июня 2011 г. и XVIII Всероссийскому научно-образовательному форуму «Мать и Дитя», Москва, 27 - 29 сентября 2017 г., к Международному конгрессу «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика», Санкт-Петербург, 14 - 16 декабря 2017 г. и III Международной научной конференции «Постгеномные технологии в медицине: от теории к практике», Воронеж, 17 – 18 октября 2017 г., V Межвузовской научно-практической конференции «Молодежь и медицинская наука», Тверь, 23 ноября 2017 г., а также VI Международному образовательному форуму «Российские дни сердца», Санкт-Петербург, 19 - 21 апре-

ля 2018 г. и к Российскому национальному конгрессу кардиологов, Москва, 25 – 28 сентября 2018 г.

Диссертация прошла апробацию с утверждением заключения на совместном заседании при участии представителей кафедры акушерства и гинекологии, кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России, а также ГБУЗ ТО Областного клинического перинатального центра им. Е. М. Бакуниной.

Публикации

Материалы диссертационного исследования представлены в 20 печатных работах, включая 7 научных публикаций в изданиях из актуального перечня ВАК Минобрнауки России, а также в двух учебно-методических пособиях.

Объем и структура диссертации

Диссертационный текст включает 170 страниц. Структура диссертации содержит разделы согласно положениям актуального ГОСТа (2011), регламентирующего оформление этого вида квалификационных научных работ. Литературный список работ, на которые в диссертации имеются ссылки, представлен 77 изданиями на русском языке и 179 на иностранном (английском) языке. Иллюстративный материал диссертации включает 63 таблицы и 13 рисунков.

ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (обзор литературы)

1.1. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: связь с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) является осложняющим фактором до 5% беременностей, но ее распространенность может варьировать в зависимости от популяции и диагностических критериев заболевания. Учитывая увеличение возраста первородящих, а также распространенность ведущих факторов риска ХАГ, таких как избыточная масса тела и нарушение жирового обмена, частота этой формы артериальной гипертензии будет только увеличиваться [120, 155]. Так в возрасте 18-29 лет у 1-4 % женщин беременность протекает на фоне ХАГ, тогда как в 30-39 лет уже у 5-15 % пациенток [21, 69, 211].

ХАГ определена как форма артериальной гипертензии, установленная до беременности или до 20 недели гестации. Критерием артериальной гипертензии во время гестации является повышение систолического АД выше 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД более 90 мм рт. ст. (для подтверждения необходимо два измерения с промежутком 4 часа). Однако есть мнение, согласно которому в качестве основного критерия артериальной гипертензии является повышение диастолического АД >90 мм рт. ст. [13, 55, 78]. ХАГ представляет собой весьма разнообразное по составу заболевание. В этой связи принято выделять первичную форму (эссенциальную гипертензию, гипертоническую болезнь), составляющую 80-90% всех случаев и вторичную форму (например, кардиоваскулярную или почечную) – до 10-20% всех случаев заболевания [44].

Значимая актуальность ХАГ в акушерской и перинатальной практике обусловлена тем, что в отличие от нормотензивных беременных, женщины с хроническим повышением уровня АД в 5,7-7,1 раз чаще подвергаются риску осложнений

со стороны матери (включая затяжные роды), а также и более чем двукратному увеличению частоты патологических состояний при рождении и заболеваемости новорожденных [115, 155, 183, 201]. Кроме того, среди беременных, страдающих ХАГ высок риск тяжелой формы артериальной гипертензии и геморрагического инсульта, который в свою очередь составляет до 40,0% причин материнской смертности, связанной с гипертензивными расстройствами [185].

В таблице 1 представлены данные по ассоциированным с ХАГ акушерским и перинатальным осложнениям. Сведения касаются т. н. «чистой» формы этого гипертензивного расстройства при беременности, однако и в этом случае риск неблагоприятного течения гестации значимо превышает популяционный.

Таблица 1 – Распространенность акушерских, перинатальных осложнений, ассоциированных с ХАГ и степень их риска (адаптировано)

Признак	Частота или значимый относительный риск осложнений гестации
Кесарево сечение	ОР=2,7 [155], 41% [120], 46% [71], 54% [138]
Послеродовые кровотечения	ОР=2,2 [225]
Гестационный сахарный диабет	ОР=3,6 [121], ОР=1,8 [225]
Присоединение преэклампсии	13 - 40% [57, 252], 26% [120], ОР=6,1 [56], ОР=4,0 [58], ОР=7,7 [121]
ПОНРП	ОР=2,4 [121], ОР=3,0 [155], ОР=2,5 [162]
Преждевременные роды	21-66% [14, 120, 128], ОР=2,7 [56], ОР=3,5 [82], ОР=3,5 [236]
Перинатальная смертность/ перинатальная смерть в выборке	0,6-2,5‰ [69], 2,9-5,4% [120], ОР=4,2 [120], ОР=2,3 [183]
Асфиксия новорожденных	ОР=3,2 [120], ОР=1,29 [251], 20,6% [120]
Задержка роста плода	ОР=3,7 [162], ОР=1,31 [251], 16,9-25% [121]

Примечание: ОР – относительный риск; ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

По мере увеличения степени артериальной гипертонии возрастает количество неблагоприятных исходов гестации у пациенток с ХАГ. Так досрочно родоразрешены, а также оперативным путем 22% пациенток при ХАГ и артериальной гипертонии I степени, тогда как при II степени артериальной гипертонии таковых было 50% и 30% соответственно [8].

Ухудшение прогноза для исхода беременности при наличии ХАГ отмечается в случае поражения органов-мишеней [81]. Так появления у пациенток с ХАГ протеинурии до 20 недель гестации характеризуется увеличением частота присоединившейся преэклампсии (ПЭ) до 79%, асфиксии и гипотрофии новорожденных до 61%, досрочного родоразрешения до 100% [82, 97, 223]. Аналогичная тенденция наблюдается в случае гипертрофии левого желудочка у беременных с ХАГ, отмечаемой в свою очередь у 42-51% пациенток [8, 58, 138, 195]. Кроме того, ХАГ на фоне ожирения ассоциируется с двукратным увеличением частоты оперативных родов, присоединения ПЭ и гипотрофии новорожденных [43, 251]. В свою очередь развитие синдрома задержки роста плода, как дополнительного осложнения у беременных с ХАГ, повышает риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) с 2,4 до 3,8 раз при сравнении с нормотензивными пациентками [121].

Особого внимания заслуживает присоединение к ХАГ специфичной для беременности формы гипертензии – ПЭ [146, 147, 245].

Кроме непосредственной самого заболевания ХАГ, важными независимыми факторами присоединения ПЭ являются: длительность ХАГ более 4 лет, ПЭ в анамнезе, отсутствие антигипертензивной терапии и достаточного антенатального наблюдения, хронические заболевания почек [223]. Сочетание двух форм гипертензивных расстройств характеризуется крайне неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами при сравнении с таковыми у беременных только с одной ХАГ. Так риск ПОНРП увеличивается в 7,7 раз, перинатальная смертность и отека легких в 11 раз, асфиксия и гипотрофия новорожденных в 3,5 и в 3,7-4 раза соответственно, а частота досрочного родоразрешения по причине тяжести состояния матери и плода в 4,5 раза, оперативного родоразрешения в 3 раза [43, 82,

162, 223]. Вместе с тем, наличие у пациентки ХАГ, ПЭ и синдрома задержки роста плода ассоциировано с восьмикратным увеличением риска ПОНРП, чем таковой имеется у беременных с «чистой» формой ХАГ [121]. Важно отметить, что только в случае присоединения ПЭ у беременных с ХАГ отмечаются наиболее тяжелые и в ряде случаев необратимые поражения сердца, печени, мозга, почек и легких [155], что в совокупности с вышесказанным делает актуальным проблему прогнозирования наиболее тяжелых форм артериальной гипертензии у беременных.

1.2. Клинические предикторы осложнений гестации и ее исходов у беременных с хронической артериальной гипертензией

Предлагается оценивать риск ПЭ у беременных с ХАГ по анамнестическим данным матери. Так с помощью логистической регрессии выделены значимые предикторы этого осложнения гестации: возраст ≥40 лет (относительный риск (ОР)=3,1), аборты (ОР=1,5), бесплодие (ОР=2,9), задержка роста плода и ПЭ в анамнезе (ОР=3,2 и 4,1), а также ожирение до беременности (ОР=3,5) [113, 120, 130, 211, 252]. Однако прибавка массы тела у беременных с ХАГ менее рекомендованных значений в 2 раза снижает риск ПЭ [137].

Большинство прогностических моделей риска ПЭ у беременных с ХАГ строго включали ПЭ в анамнезе, но дополнительные предикторы в этих моделях различались в зависимости от срока начала специфичной для гестации гипертензии [124, 186]. В свою очередь в когортном исследовании H. Muto и соавт. [210] показано, что предикторы присоединения ПЭ у беременных зависят от паритета родов, так если возраст матери ≥40 лет и АД ≥130/85 мм рт. ст. характерен для всех случаев заболеваний, то ИМТ ≥30 кг/м^2 и экстракорпоральное оплодотворение только для первородящих, а ХАГ и ПЭ в анамнезе только для повторнородящих. В другой работе представлены данные, согласно которым значимость предикторов ПЭ у пациенток с ХАГ увеличивается по мере прогрессирования гестации [201]. Так результаты допплерометрии маточных артерий в 19 недель беременности обладали меньшей прогностической ценностью, чем в 28 недель. Соче-

танное же включение нескольких факторов в модель прогноза ПЭ у беременных с ХАГ увеличивает ценность теста до 86% вероятности наступления события и характеризует модель как «очень хорошего» качества [106, 205, 252].

Разработаны предикторы осложнений беременности при ХАГ, основанные на параметрах АД [175, 196]. В работах В.М. Гурьевой и соавт. [20, 34] предложена классификация гемодинамических вариантов суточных кривых АД среди которых преимущественно брадидиастолический вариант определяет риск неудовлетворительных исходов для плода у матерей с ХАГ (гипертонической болезнью). По мнению В.С. Чулкова и соавт. [73] наиболее значимыми показателями для прогнозирования ПЭ у пациенток с ХАГ являются среднесуточные аортальное и плечевое систолическое АД, обладающие наилучшими тестовыми значениями. По данным разных авторов среднее АД ≥90 мм рт. ст. [3], АД ≥95 мм рт. ст. [98] или ≥105 мм рт. ст. [114] повышает риск ПЭ у беременных с ХАГ в 2,8, 1,8 и 4,6 раз соответственно. Кроме того, уровень среднего АД ассоциирован с ПЭ и задержкой роста плода у пациенток с ХАГ [98].

В качестве предикторов гестационных осложнений при ХАГ определены как значимые критические показатели вариабельности систолического АД (свыше 15 мм рт. ст.), установленные в 20-22 недели беременности [3]. А согласно данным Н.К. Рунихиной [58] снижение перепада уровня дневного и ночного АД<10% в I и II триместрах у беременных с ХАГ увеличивает относительный риск развития ПЭ в 4,0 и 2,1 раза соответственно. Кроме того, прогностически неблагоприятными факторами развития гестационной гипертензии на фоне эссенциальной, а также плацентарных нарушений и задержкой роста плода являются патологические типы суточного профиля АД – «non-dipper» и «night-peaker» [8, 31, 32]. Отсутствие снижения ночного диастолического АД в сочетании с повышенным индексом массы миокарда левого желудочка сердца являются строгими независимыми предикторами задержки роста плода у беременных с ХАГ [163].

Увеличение индекса времени по систолическому и диастолическому АД (>25%) и гипербарического индекса позволяет проводить дифференциальную диагностику ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ, а также прогнозировать плацен-

тарные нарушения и синдром задержки роста плода у гипертензивных беременных [32, 108]. Установлена прямая связь между количеством эпизодов патологического индекса времени и характером течения беременности у пациенток с ХАГ, двукратное выявление этого маркера увеличивает риск неблагоприятного исхода гестации в 8,5 раза, а трехкратное в 13,3 раза [56].

1.3. Генетическая предрасположенность как фактор прогноза течения гестации и ее исходов при хронической артериальной гипертензии

Генетический фактор, влияющий на течение беременности, а так же ее исходы у пациенток с ХАГ - доказанный факт, при котором потомству передается не болезнь, а признаки, определяющие предрасположенность к ней [50, 63, 152]. Наиболее перспективным подходом к оценке риска ХАГ и ее осложнений при гестации является изучение генов, влияющих на развитие заболевания [10, 14, 52].

Локализация гена бета-3 субъединицы G-белка (*GNB3*) - 12p13. В случае замены остатка C на T в положении 825 в гене *GNB3* кодируется G-белок, обладающий более активной трансдукцией, учитывая это обстоятельство, аллель T этого молекулярного варианта может быть связан с повышением АД [139, 156, 235].

В наиболее актуальном мета-анализе, включавшем 63 729 респондентов, показано, что локус C825T гена *GNB3* ассоциирован с артериальной гипертензией во всех моделях наследования, но только у европейцев [100]. Однако, согласно другому мета-анализу, включавшему 36802 женщин, установлено, генотипы с аллелем T (CT+TT) локуса C825T гена *GNB3* ассоциированы с артериальной гипертензией кроме европейской еще в китайской и египетской популяциях [95, 144, 166, 202]. В одной российской популяции артериальная гипертензия без поражения органов-мишеней и ассоциируются с аллелем T полиморфизма гена *GNB3* [70]. Однако в двух других выборках российских респондентов локус C825T гена *GNB3* не влиял на величину риска артериальной гипертензии и уровень АД [18, 19]. Важно отметить, что аллель T является рисковым для ПЭ в большинстве популяций, а так же связан с нарушением жирового обмена у беременных с ХАГ [16, 215]. Так, гипертензивные женщины с генотипом TT характеризуются боль-

шим систолическим, диастолическим и средним АД, чем носители аллеля С [132, 161, 164].

В китайских популяциях локус С825Т гена *GNB3* не ассоциирован с ХАГ и ПЭ, но носители генотипа ТТ характеризуется наибольшим диастолическим АД среди нормотензивных беременных [145, 164]. В работе G. He и соавт. [227] ассоциации сайта С825Т гена *GNB3* с ПЭ так же не выявлено, но показано, что уровень АД у гипертензивных гомозигот ТТ выше, чем у обладателей генотипов ТС и СС. В ряде исследований роль локуса С825Т гена *GNB3* в развитии гипертензии (ХАГ и ПЭ) не подтверждена, что указано в мета-анализе по риску гипертензии и ее осложнений в европейских и азиатских популяциях [103, 221, 228].

Локализацией гена альфа-аддуцина (*ADD1*) является 4p16.3. В настоящее время наибольшее клинико-эпидемиологическое значение имеет локус G460W гена *ADD1* [85]. Молекулярный тип альфа-аддуцина, который кодируется аллелем W локуса G460W гена *ADD1*, связан с повышением реабсорбционной функции почечных канальцев для натрия – важнейшим механизмом повышения уровня АД [46, 48]. Кроме того, нарушение экспрессии гена *ADD1* в плацентарной ткани во втором триместра беременности – предиктор гестационной гипертензии [140].

В этой связи проведены исследования ассоциации сайта G460W гена *ADD1* с артериальной гипертензией. В русской популяции локус G460W гена *ADD1* увеличивает риск развития гипертонической болезни, а в ассоциации с факторами среды генотип 460GW этого гена вероятность заболевания ХАГ выше более чем в 2 раза [46, 63, 142]. Важно отметить, что сайт G460W гена ADD1 ассоциирован с артериальной гипертензией в русской популяции только у пациенток женского пола [23]. Кроме того, у женщин с артериальной гипертензией установлена значимая модель прогноза межгенных взаимодействий, включающая полиморфизм G460W гена ADD1 с высокими тестовыми данными [74]. Согласно данным мета-аналитических исследований значимая ассоциация этого полиморфизма G460W гена *ADD1* с артериальной гипертензией установлена для китайской и других азиатских популяций [94, 96, 172]. Молекулярные варианты локуса G460W гена

ADD1 являются независимыми предикторами артериальной гипертензии и не зависят от пола [86, 207].

Однако результаты мета-анализов (14303 гипертензивных пациентов и 15961 контролей), а также данные по индийской популяции указали на отсутствие ассоциации полиморфизма G460W гена *ADD1* с ХАГ [87, 142, 190]. В исследовании, включавшем анализ частот генотипов локуса G460W гена *ADD1*, а также его комбинации с I/D локуса гена *ACE* для оценки влияния на риск артериальной гипертензии у беременных ассоциаций не установлено [90].

Ген рецептора витамина D (*VDR*) локализован в области 12 q12-14. Ген *VDR* кодирует рецептор, связывающий витамин D, регулирующий транскрипцию генов, влияющих на инвазию трофобласта и плацентарный ангиогенез [217, 237]. Установлена обратная связь между уровнем витамина D и АД [75, 247]. Низкая экспрессия рецептора в плаценте увеличивает риск развития ПЭ и гипотрофии новорожденных [177, 217]. Одними из наиболее значимых сайтов гена *VDR* являются 3 локуса в позиции соответствующей точкам узнавания эндонуклеаз: FokI, BsmI и TagI [75].

От общей выборки индивидуумов, проживающих в Москве, русские отличаются распределением генотипов сайтов FokI, но не BsmI гена *VDR* [27]. У пациентов русской и белорусской популяции, генотипы AA и AG локуса FokI гена *VDR* связаны с артериальной гипертензией в более раннем возрасте, а также с более высокими значениями АД в дневное время, индексом времени систолического АД и низким уровнем ренина [36, 64, 233]. Генотип AA сайта FokI гена *VDR* ассоциируются риском артериальной гипертензии и более высокими показателями АД в китайской, американской и французской популяции вне зависимости от пола, а присутствие аллеля G этого локуса в генотипе защищает от артериальной гипертензии [79, 135, 224, 247]. В этой связи показано, что под влиянием мутации в локусе FokI гена *VDR* синтезируется протеин с меньшей массой, но с повышенной активностью, что приводит к снижению риска гипертензии [247]. Среди американцев и турок с артериальной гипертензией, повышена частота генотипов с аллелем B локуса BsmI и T сайта TaqI гена *VDR* [79, 218]. Однако в некоторых попу-

ляциях (в т.ч. украинской) локусы FokI и BsmI гена *VDR* не влияет на риск артериальной гипертензии [39, 246]. По данным других авторов аллель G сайта FokI характеризуется более высокими значениями АД и частотой поражения органов-мишеней при сравнении с носителями генотипа AA [238].

Аллель G полиморфного локуса FokI гена *VDR* является фактором повышенного риска ПЭ в популяции Китая, тогда как полиморфизм BsmI гена *VDR* не влияет на вероятность этого заболевания [141]. Однако есть данные, согласно которым молекулярные варианты гена *VDR* в локусах BsmI, FokI и TaqI не ассоциированы с гестационной гипертензией [248].

Ген β1-адренорецепторов (*ADRB1*) локализация - 10q24-q26. Установлена генетическая неоднородность *ADRB1*, наиболее изучены сайты Arg389Gly и Ser49Gly [255]. Локус Gly389Arg кодирует в центр связывания с G-белком β1-адренорецептора (β1-АР), а Gly49Ser во внеклеточную часть. Частота аллеля A - 15% (без расовых отличий), а аллеля G у европеоидов составляет 42% и 27% у негроидной расы [60]. Имеются данные, что полиморфизм генов β1-АР в артериях пуповины и в плаценте, может быть связан с ПЭ [256].

Для отдельных популяций России прогностически неблагоприятные генотипы AA полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* ассоциировалась с артериальной гипертензией [10]. В других популяциях гомозиготы RR полиморфного маркера Arg389Gly гена *ADRB1* характеризовались более высокими показателями частоты сердечных сокращений и АД при наибольшей корреляции у больных с ожирением, чем носители генотипов с аллелем G. А сайт Ser49Gly этого гена не влиял на риск артериальной гипертензии и уровень АД [15, 19, 47, 62]. В результате мета-анализа по популяции Китая (132034 респондента) получены данные аналогичные выборкам России, когда генотип Arg/Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1* ассоциирован с увеличением риска артериальной гипертензии [199]. Возможно, это связно с тем, аллель R связана с более высокой активностью бета β1-АР, большим уровнем АД и частоты сердечных сокращений, активности ренина в ответ на взаимодействие с агонистами [53, 60, 226]. А гипертензивные женщины гомозиготы GG локуса

Arg389Gly гена *ADRB1*, напротив, проявляют большую реакцию систолического АД на ортостаз, чем носители аллелей Arg [193].

В других мета-анализах на популяциях Восточной Азии на выборках из 11517 пациентов с артериальной гипертензией выявлена причинная связь аллельного варианта G локуса Arg389Gly гена *ADRB1* с пониженным риском заболевания, тогда как аллель A сайта Ser49Gly гена *ADRB1* повышает риск ХАГ независимо от популяции [99, 240, 253]. По результатам мультицентрового исследования, включившего 23019 женщин, показано, что G аллель локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, связан с более низким АД, а также является доказанным фактором успешного лечения ХАГ [101, 104]. В Японии, напротив, сайт Arg389Gly гена *ADRB1* не ассоциирован с повышенным уровнем АД, но гомозиготы по мажорному аллелю локуса Ser49Gly гена *ADRB1* подвержены большему риску артериальной гипертензии [254].

Ген альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) локализация - 8q21. Полиморфизм гена *CYP11B2* влияет на уровень альдостерона, регулирующего обмен натрия, а также уровень АД, что в свою очередь представляет локус -344T/C этого гена как фактор предрасположенности к ХАГ [4, 83, 102, 150].

Развитие артериальной гипертензии связывают с аллельным вариантом T и генотипом TT сайта -344T/C гена *CYP11B2* [101]. Однако у индивидуумов русской национальности установлен защитный эффект аллеля C этого локуса, снижающий частоту заболевания практически в 4 раза [6]. У белорусов локус -344T/C гена *CYP11B2* не связан с ХАГ [49, 150]. Однако в составе гаплотипов риска аллель T этого сайта увеличивает риск повышения АД у женщин фертильного возраста в 4,15 раза [45]. В популяциях Европы аллель T локуса -344T/C гена *CYP11B2* ассоциирована с ХАГ, а носителей генотипа CC меньше среди пациентов с ХАГ [101]. Тогда как в Тибете, напротив, частота генотипов CC и CT сайта -344T/C гена *CYP11B2* выше среди пациенток с ХАГ, чем в контроле [127]. По данных двух мета-анализов из китайской и европейской популяции, показано ассоциация -344T/C гена *CYP11B2* с артериальной гипертензией, но согласно этим же исследованиям указанный локус не влияет на уровень альдостерона и АД [171,

222]. В другом мета-анализе, описывающем схожие популяции, роль локус -344T/C гена *CYP11B2* как рискового в отношении ХАГ не установлена [168].

С гестационным повышением АД в польской популяции связан генотип ТТ, описываемого локуса [88]. По другим данным комбинации мутантных аллели локусов -344T/C и Int2 гена *CYP11B2*, уменьшают риск ПЭ в 6 раз [154, 208]. Однако среди некоторых популяций молекулярные варианты локуса -344T/C гена *CYP11B2* не влияют на риск гестационной формы артериальной гипертензии, а также на концентрацию альдостерона в плазме крови при беременности [107].

Ген толл-подобного рецептора 4 (*TLR4*) кодирует синтез толл-подобный рецептора четвертого типа (TLR 4) – белок, являющийся представителем класса клеточных рецепторов, которые активируют клеточную иммунную кооперацию на начальных этапах воспаления [143, 152, 216, 241]. По данным B.B. van Rijn и соавт. [187] мутантный гомозиготный генотип локуса +896A/G гена *TLR4* ассоциируется с увеличением в 2,3 раза риска гестационной формы артериальной гипертензии. Вместе с тем, гомозиготный генотип по минорному аллелю G сайта +896A/G гена *TLR4* не ассоциируется с умеренной степенью и поздним началом ПЭ, но являются значимым предикторами тяжелой формой заболевания и начала ПЭ до 34 недели гестации [243]. В свою очередь аллель G этого полиморфного маркера является защитным фактором в отношении ремоделирования камер сердца у пациенток с ХАГ [234]. Однако в ряде исследований, обобщающих анализ частоты генотипов локуса +896A/G гена *TLR4* и вероятность ПЭ, показано, что этот молекулярный маркер гена не влияет на риск гестационного повышения АД [160, 242]. Можно согласиться с мнением, указывающим, что молекулярные варианты гена *TLR4* непосредственно зависят от популяционного составом выборки беременных, а значит и разной значимостью этого генетического маркера на риск гестационных осложнений [30, 242].

У гипертензивных беременных повышена степень экспрессии TLR4 в плаценте и клетках периферической крови, что влияет на процессы адгезии клеток, и ангиогенез, а также реализацию воспаления [198, 220]. Увеличивается уровень провоспалительных цитокинов, но снижается концентрация противовоспалитель-

ных, опосредованная этими рецепторами [84]. Авторы полагают, что мутантные аллели G в сайте +896A/G гена *TLR4*, кодируют белковую часть TLR4 с измененной пространственной структурой и свойствами, что в этой связи может влиять на формирование плацентарных нарушений.

Таким образом, данные анамнеза для скрининга осложнений гестации у пациенток с ХАГ имеют вариабельную тестовую ценность, данные мониторирования АД или генотипирования, как единственные маркеры требуют значительной стандартизации. В этой связи оптимальные модели прогноза течения беременности и ее исходов при ХАГ нуждаются в дальнейшем исследовании и апробации.

1.4. Стратегия антигипертензивной терапии и профилактики у беременных с хронической артериальной гипертензией

Выбор рациональный стратегии проведения антигипертензивной терапии при ХАГ во время гестации осложняется ограничением возможности проведения рандомизированных клинических исследований лекарственных средств, а так же недостатками доказательной базы в вопросах безопасности для плода [68]. В этой связи остаются нерешенными вопросы относительно критериев начала проведения терапии антигипертензивными препаратами, целевых показателей уровня АД и ассоциации фармакотерапии с исходами гестации при проведении лечения у беременных с ХАГ.

Согласно актуальным российским и международным рекомендациям [13, 55, 78] антигипертензивная терапия у беременных с ХАГ назначается при уровне АД более или равном 150 / 95 мм рт.ст. Однако в случае сочетания ХАГ со структурными нарушениями органов-мишеней и/или ассоциированными клиническими состояниями, а также при осложнении гестации специфичной для нее формой артериальной гипертензии или ПЭ, препараты для снижения АД прописываются при его значениях более или равных 140 / 90 мм рт.ст. Необходимые целевые показатели значений АД рекомендованы как менее 140 / 90 мм рт.ст.

Согласно рекомендациям ассоциаций Канады, фармакотерапия показана при нетяжелой форме гипертензии (АД 140 - 159 / 90 - 109 мм рт.ст.). Целевой уровень АД рекомендован как 130 – 155 / 80 - 105 мм рт. ст. для беременных без сопутствующих заболеваний, а при отягощенном анамнезе как АД менее 140 / 90 мм рт. ст. [128]. Антигипертензивную терапию у беременных с ХАГ без поражения органов-мишеней в США рекомендуют начинать с АД более или равном 160 / 105 мм рт.ст. (без указания целевых значений) [155]. По французским и английским руководствам терапию у беременных с ХАГ начинают при тяжелой форме артериальной гипертензии (АД более 160 / 110 мм рт. ст.), а у пациенток с высоким кардиоваскулярным риском, начиная с уровня АД 140 – 159 / 90 - 109 мм рт.ст. Целевые показатели АД при таком подходе менее 160 / 85 - 100 мм рт.ст. [119, 219] В Австралии фармакотерапия при ХАГ у беременных без сопутствующих заболеваний сердца и сосудов назначают при показателях АД 160 / 100 мм рт.ст., а снижать АД рекомендуют до 130 – 139 / 80 - 89 мм рт.ст. [192].

Есть мнение, что критерием назначения терапии у беременных с ХАГ является АД более 155 / 99 мм рт.ст., при целевых показателях 140 / 90 мм рт.ст., тогда как уровень АД в пределах 140 / 90 – 155 / 99 мм рт.ст. в отсутствие фармакотерапии не оказывает отрицательного влияния на исход гестации [33, 35].

Большинство исследователей согласны, что при тяжелой форме артериальной гипертензии во время гестации у пациенток с ХАГ лекарственная терапия, несомненно, требуется и является полезной. Однако при уровнях АД менее 160 / 110 мм рт.ст. фармакологическая эффективность не доказана, кроме уменьшения риска появления тяжелой формы гипертензивного расстройства [78, 80, 192].

В исследовании за период с 2006 по 2015 год показано, что количество пациенток, принимавших антигипертензивные препараты увеличилось с 37,8% до 49,4%, что позволило снизить частоту инсульта при тяжелой форме артериальной гипертензии с 13,5 до 6,0 на 10000 родоразрешений [244]. Кроме того, при анализе 812 случаев материнской смертности в 41,3% случаев причиной был геморрагический инсульт на фоне тяжелой артериальной гипертензии, а для 36,5% умер-

ших установлена тесная связь между неадекватной антигипертензивной терапией и смертью от этого осложнения ХАГ [185].

Вместе с тем, в мета-аналитических исследованиях (31168 пациенток с ХАГ) показано, что антигипертензивная терапия при умеренной и легкой степени повышения АД снижает риск тяжелой формы артериальной гипертензии в 2-3 раза, а также уровень среднего АД. Однако влияния на частоту ПЭ, досрочного родоразрешения, перинатальной гибели и задержки роста плода не оказывает [122, 157]. С другой стороны в отсутствии лечения не только чаще отмечается тяжелая степень артериальной гипертензии, но и нарушение работы почек, ПОНРП, преждевременные роды и асфиксия новорожденных, а терапия метилдопой, снижает риск этих осложнений и уровень антиангиогенных факторов в плаценте. Однако при этом на частоту ПЭ, задержки роста плода и неонатальную смертность не влияет [129, 182, 203].

При сравнении с терапией метилдопой, бета - адреноблокаторы и антагонисты кальция снижают риск ПЭ у беременных с ХАГ, не влияя на частоту преждевременных родов и задержки роста плода [80]. По других данным монотерапия антагонистами кальция эффективно снижала риск ПЭ, ПОНРП, задержки роста плода и асфиксии новорожденных [42, 231]. Комбинированная терапия нифедипином и бисопрололом у пациенток с ХАГ улучшала показателей 24-часового мониторирования АД, снижая частоту патологических типов суточных кривых [26].

При проведении исследований по антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ в качестве целевых значений диастолического АД предлагается «строгий» уровень (85 мм рт.ст.) или «менее строгий» (100 мм рт.ст.) [229]. Показано, что при менее строгом уровне чаще отмечается тяжелая гипертензия, тромбоцитопения и нарушение работы печени, а также задержка роста плода [189, 250]. В других работах не найдено зависимости между акушерскими (включая частоту ПЭ), перинатальными показателями и уровнем целевого АД, однако тяжелая артериальная гипертензия развивалась у пациенток с менее строгим критерием значимо чаще [170, 189]. Кроме того, тяжелая артериальная гипертензия строго ассо-

циирована с неблагоприятными исходами гестации, однако их частота в группе «строгий» уровень или «менее строгий» не различаются [229]. Вместе с тем, группы «строгий» или «менее строгий» в зависимости от выбора антигипертензивного препарата по исходам для матери и плода так же не различаются [125].

За последний год происходит пересмотр критериев начала антигипертензивной терапии, а также целевых показателей АД. Так в руководстве кардиологических американских ассоциаций уровень АД 130-139 / 80-89 мм рт.ст. описывается уже как артериальная гипертензия первого уровня. А целевым при антигипертензивной терапии рекомендовано АД менее 130 / 80 мм рт.ст. [78]. В работе Nzelu D. и соавт. [191] указанный уровень АД приводится как целевой и у беременных с ХАГ, однако тенденция к снижению порогов целевых значений АД при гестации находится на стадии разработки.

Частота достаточного контроля АД путем проведения антигипертензивной терапии во время гестации не превышает 50% случаев, даже при назначении препаратов с учетом индивидуальных особенностей гемодинамики [40, 76, 180, 192]. В этой связи ведется поиск предикторов, ассоциированных с неэффективностью антигипертензивной терапии. Таковыми могут быть: нарушение толерантности к глюкозе, отягощенный семейный анамнез и исходный уровень систолического АД [38], а также ряд генетических факторов. Показано, что гомозиготные мутации в генах: *ADD1*, рецептора ангиотензина II тип 1 (*AGTR1*), синтазы окиси азота выявляются значимо чаще у пациентов, не достигших целевых значений АД по сравнению с больными, у которых были достигнуты целевые цифры АД [28]. У беременных с ХАГ без достижения целевого АД отмечалась значимо большая частота аллеля D полиморфизма I/D гена ангитензин-превращающего фермента (*ACE*) и мутантного аллеля C локуса A1166C гена *AGTR1* по сравнению с пациентками, достигшими целевых АД [72].

Не достигнув целевых значений, беременные с ХАГ, характеризуются увеличением риска ПЭ в 9 раз, задержки роста плода, гипотрофии новорожденных и преждевременных родов в 7-8 раз. В свою очередь достижение целевого АД (менее 140 / 90 мм рт.ст.) уменьшает частоту неблагоприятного исхода гестации в 8

раз [72]. Сравнивая группы беременных с ХАГ в I триместре с уровнем АД менее 140/90 мм рт.ст. и АД более 140/90 мм рт.ст., принимающих препараты для снижения АД, показано, что частота тяжелой артериальной гипертензии у них составила 22,2 и 52,1% соответственно. Значимые различия были получены также по частоте ПЭ и задержки роста плода [191].

Назначение аспирина для профилактики ПЭ включено в актуальные отечественные рекомендации и протоколы, касающиеся этой формы гипертензии у беременных [1, 13]. Данные об эффективности этого вмешательства были противоречивы, однако в последние 2-3 года наблюдений появляется согласованность по этой проблеме. Так в настоящее время в ходе мультицентрового исследования ASPRE в группах беременных с 11-14 до 36 недель гестации, определенных как высокого риска, назначался аспирин по 150 мг в день или плацебо. В группе вмешательства частота ПЭ была 62% ниже, ранней ПЭ на 89% ниже, а нахождение новорожденных в отделении интенсивной терапии на 68% меньше, чем в группе сравнения. Однако отмечено, что подобного эффекта у беременных с ХАГ достигнуто не было [91, 92, 93].

В мета-аналитическом обзоре (32217 женщин) проведено сравнение назначения аспирина до 16 недель и ≥16 недель. Различий по частоте преждевременных родов до 34 недель беременности и перинатальной смертности не установлено, однако при получении аспирина до 16 недель значимо реже отмечались рождение детей с гипотрофией, а в группе ≥16 недель ниже частота ПЭ [188]. По данным другого мета-анализа (20909 беременных) отмечено снижение ПЭ, тяжелой ПЭ и задержки роста плода при назначении аспирина ≤16 недель беременности, причем показано, что этот эффект зависел от дозы препарата 50-150 мг (оптимальным оказалось ≥100 мг в сутки). С другой стороны назначение аспирина после 16 недель в низкой дозе (60 мг) не снижало риск всех этих заболеваний [212, 239].

Важно отметить, что аспирин в профилактической дозе ≥100 мг, когда назначается ≤16 недель снижает риск ПЭ до 37 недель беременности, но не снижает частоту этого осложнения при доношенной гестации [126, 214]. Есть мнение, что

назначение таких доз аспирина снижает общую частоту ПЭ, но вместе с тем, несколько увеличивает риск ПОНРП (ОР=1,35) [176]. Однако по данным Roberge S. и соавт. [213] назначение аспирина в дозе ≥100 мг и начало вмешательства ≤16 недель беременности, напротив, снижает частоту ПОНРП и других причин дородовых кровотечений.

1.5. Фармакогенетический подход к оптимизации антигипертензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Большинство лекарственных средств, включая антигипертензивные, достигают удовлетворительного эффекта лишь в 25 - 60% случаев, а это означает, что около 40 - 75% пациентов применяют их необоснованно [20, 65, 67, 178]. Решения этой проблемы кроется в четком понимании влияния гестации на метаболизм, транспорт и рецепторы лекарственных препаратов, а также в фармакогенетике, выделяющей индивидуальные и средовые маркеры эффективности / неэффективности антигипертензивной терапии [131, 165, 179, 197, 206].

Ген *ADRB1* кодирует β1 - АР, которые являются целью всех известных β-адреноблокаторов. Белок β1 - АР, кодированный в присутствии молекулярного варианта Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, характеризуется большим ответом на связь с агонистом, в свою очередь аллель Gly сайта Ser49Gly этого гена проявляет более высокую базальную и стимулированную агонистом активность [24, 167, 194, 232]. Основываясь на данных о свойствах полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*, выдвинута гипотеза, что носители указанных молекулярных вариантов могут быть более чувствительны к терапии β-адреноблокаторами [9, 25, 61, 123].

Так у пациентов с аллелем Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, отмечается в 3-4 раза большее снижение диастолического АД при однократном и длительном приеме β-адреноблокаторов, по сравнению с индивидуумами с генотипом Gly/Gly [24, 117, 169]. Кроме того, метопролол при длительном применении был более эффективен у пациентов с ХАГ, которые одновременно являются гомозиготами

Arg/Arg и Ser/Ser сайтов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*, т.к. снижает АД в 5,7 раз активнее, чем у носителей гаплотипа Ser - Gly [9, 29, 104].

В другом исследовании атенолол снижал систолическое и среднее АД более выражено у носителей аллеля Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1* [104]. В свою очередь уменьшение индуцированной тахикардии в ответ на эсмолол у здоровых носителей генотипом Arg/Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1* больше, чем у гомозигот Gly/Gly [230]. Однако для бетаксолол ассоциация со снижением частоты сердечных сокращений в зависимости от генотипов сайта Arg389Gly гена *ADRB1* не выявлена [7].

В исследовании случай-контроль показано, что локусы *ADRB1* ассоциируются с исходами при антигипертензивной терапии в случае лечения β-адреноблокаторами, против таковых при лечении иными препаратами, так носители генотипа Arg/Arg сайта Arg389Gly гена *ADRB1* характеризуются лучшими показателями на фоне терапии [167]. Таким образом, этими исследователями сделано заключение, что у носителей указанных аллелей сайтов *ADRB1* препараты β-адреноблокаторов особенно эффективны, а значит у этой категории пациентов являются препаратами выбора [148, 149].

Однако по данным других исследователей показано отсутствие ассоциации полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* с эффективностью антигипертензивной терапии бетаксололом [37]. Кроме того, оба полиморфизма гена *ADRB1* - Ser49Gly и Arg389Gly не ассоциируется с эффектами β-адреноблокаторов, тогда как локус C825T гена *GNB3* связан с эффективным снижением АД с помощью атенолола [151]. Сопоставлялась эффективность терапии атенололом у больных ХАГ в подгруппах молекулярных вариантов локусов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1*. Оказалось, что клиническое значение атенолола по влиянию на уровень АД и частоту сердечных сокращений у индивидуумов с разными генотипами было незначимым [110, 111].

В Национальных рекомендациях бисопролол относится к препаратам выбора при лечении беременных с ХАГ (вместе с метапрололом) [2, 13]. Это обусловлено его благоприятными фармакологическими свойствами, хорошей изученно-

стью и отсутствием сообщений о тератогенных эффектах. К числу преимуществ бисопролола относится его высокая кардиоселективность, определяющая лучшую переносимость препарата. Индекс кардиоселективности бисопролола равен 1:75 по сравнению с 1:20 у метапролола [41, 59, 128].

Бисопролол оказывает положительные эффекты на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы в группе больных с генотипом Gly/Gly полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1*, нежели в группе Ser/Gly, однако с показателями суточного мониторирования АД не ассоциируется [25, 26]. Кроме того, носители аллеля Arg сайта Arg389Gly гена *ADRB1* меньше отвечают на карведилол, чем носители аллеля Gly, а с бисопрололом этот полиморфизм не ассоциирован [158, 159]. При осложнениях артериальной гипертензии относительно бисопролола получены противоречивые сведения. Так, по мнению одних авторов носители аллеля G полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* отличаются большим ответом на бисопролол (снижением частоты сердечных сокращений и процессами ремоделирования миокарда), чем гомозиготы Arg/Arg [159]. В других работах напротив, именно генотип с мажорными аллелями ассоциирован большим эффектом при лечении бисопрололом, чем гомозиготы Gly/Gly [110, 253].

По данные, что гипертензивные гомозиготы Ser/Ser полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* характеризовались лучшими показателями амбулаторного АД в ответ на терапию бисопрололом, чем носители минорных аллелей, тогда как гомозиготы Arg/Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1* подобной зависимости не показали [151]. В другой работе, напротив, показана ассоциация эффектов бисопролола с полиморфизмом Arg389Gly гена *ADRB1*, однако для достижения целевых значений АД именно гомозиготам Arg/Arg необходима доза бисопролола в 2 раза большая, чем носителям генотипа Gly/Gly этого локуса гена *ADRB1* [169]. Можно отметить, что полиморфизмы генов *ADD1*, *ACE*, и *AGTR1* также не ассоциированы с ответом АД на терапию бисопрололом [209].

Во время гестации активность фермента биотрансформации β-адреноблокаторов (CYP2D6) увеличивается, что может привести к снижению эффективности этих препаратов и увеличению прописываемых доз [149, 178, 179]. В

этой связи показана ассоциация локуса G1846A гена *CYP2D6*, кодирующего указанный энзим, с фармакологическими эффектами β-адреноблокаторов [24, 37, 66, 67]. Однако, полиморфный маркер G1846A гена *CYP2D6* оказался неассоциированным с эффективностью антигипертензивной терапии бисопрололом и особенностями дозирования этого препарата именно у беременных с ХАГ [8, 20, 77].

Изучается роль ряда других полиморфных маркеров генов, ассоциированных с эффективностью терапии препаратами β-адреноблокаторами. Так выделены гендерные различия (характерность только для женщин) по клинической эффективности этих препаратов ассоциированные с полиморфизмом C825T гена *GNB3* [148]. Снижение уровня АД под влиянием препаратов β-адреноблокаторов у пациенток с ПЭ отличалось гораздо большей эффективностью в присутствии гаплотипа «C-G-4a» или мажорного аллеля локуса G498A гена *NOS3*, чем при гаплотипе «T-T-4a», что позволило предложить указанные маркеры в качестве критериев при выборе β-адреноблокаторов для антигипертензивной терапии у беременных [133, 134, 249].

Таким образом, эффективные методы скрининга по выделению групп повышенного осложнений гестации у беременных с ХАГ отсутствуют или не прошли апробацию на большинстве популяций, хотя являются важнейшим механизмом системы профилактики этих осложнений. Фармакогенетические исследования относительно проведения лечения антигипертензивными препаратами у беременных не имеют широкого распространения, что затрудняет подход к улучшению лечения ХАГ с позиций индивидуального выбора лекарств. Учитывая указанные обстоятельства, нами предпринято изучения клинико-генетических факторов, определяющих риск осложнений гестации и уровень контроля уровня АД при назначении лечении у беременных с ХАГ с целью улучшения исходов гестации у этих пациенток.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования и принципы формирования выборок

Диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (ректор – доктор мед. наук, профессор Л. В. Чичановская).

Исследования, положенные в основу работы, имеют одобрение Этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Исследуемая популяция: пациентки, наблюдавшиеся в стационарах, женских консультациях, отделениях кардиологии второго и третьего А уровня г. Твери в течение с 2015 по 2017 годы включительно.

Типы исследования: ретроспективное исследование, проспективное когортное исследование.

Выборки формировались из беременных, являвшихся представителями русской популяции Тверской области.

Основываясь на регламентирующих критериях, описанных в Национальных руководствах и клинических протоколах [1, 2, 13, 155] сформирована общая выборка из 252 беременных, с верифицированной ХАГ (основная группа).

В состав общей выборки основной группы для изучения фармакогенетических свойств бисопролола вошли 30 беременных с ХАГ, не получавших антигипертензивную терапию до 27-34 недель гестации (указанный срок являлся сроком включения в исследование).

В общей выборке также выделена проспективная группа из 37 беременных с ХАГ (срок включение в исследование до 12 недель беременности).

Критерии включения в основную группу беременных:

А) возраст 20-45 лет; Б) полученное информированное для пациенток согласие на включение в исследование; В) клинический диагноз, соответствующий ХАГ (гипертоническая болезнь I и II стадии). Наличие АГ (систолическое АД более или равно 140 мм рт. ст. и / или диастолическое АД более или равно 90 мм рт.

ст., установленное как среднее значение по результатам не менее двух последовательных измерений на одной руке через интервал 15 минут), зарегистрированной до беременности или до двадцатой недели гестации.

Критерии исключения из основной группы беременных:

А) симптоматическая АГ; Б) верифицированная гипертоническая болезнь III стадии; В) сахарный диабет (все формы заболевания); Г) гипотиреоз и гипертиреоз (все формы); Д) многоплодная беременность; Е) беременность с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий; Ё) все клинические формы нарушения ритма сердца.

По принципу дихотомии для решения поставленных задач 185 беременных основной группы, включенные в исследование по мере обращения (исключены из общей выборки 30 женщины без лечения до 27-34 недель гестации и 37 пациенток проспективной группы) ретроспективно делилась на подгруппы относительно трех событий, происходящих во время гестации, с последующим сравнением вновь образованных независимых выборок:

I. Преэклампсия на фоне ХАГ.

Критерии включения в подгруппу беременных (согласно рекомендациям [1, 13]):

1. Впервые появившаяся протеинурия у беременных с ХАГ после 20 недель (равно или более 300 мг белка в сутки) или же значительного увеличения имевшейся протеинурии ранее;
2. Прогрессирующего увеличения выраженности АГ у женщин с ХАГ, чей уровень АД до 20 недели гестации достаточно контролировался;
3. Появление позже 20 недель гестации у пациенток с ХАГ клинико-лабораторных признаков полиорганной недостаточности.

Анализировались 2 формы преэклампсии: ранняя (заболевание до 34 недели беременности) и поздняя преэклампсия (начало позже 34 недели гестации).

II. Формирование задержки роста плода.

Критерии включения в данную подгруппу:

Масса ребенка при рождении, определенная ниже десятого процентиля для данного срока гестации и / или установленная в антенатальном периоде с помощью ультразвуковой фетометрии и предполагаемая таким образом масса плода ниже пятого процентиля.

III. Достижение целевых значений уровня АД при антигипертензивной терапии.

Критерии включения в подгруппу:

1. Достижение уровня АД менее 140 / 90 мм рт.ст. по результатам офисных измерений, ежедневного самоконтроля уровня АД с ведением дневника и по данных, проводимого суточного мониторирования АД (согласно национальным рекомендациям [2, 13]);
2. Достижение показателей АД менее 140 / 90 мм рт.ст. к 27-28 неделе гестации (согласно критерию, предложенному В. С. Чулковым и соавт. [72]).

Вмешательства, проводимые у пациенток основной группы:

1. Антигипертензивная терапия: агонист α 2 - адренорецепторов центрального действия – метилдопа (750-1500 мг/сут), пролонгированные антагонисты кальция (нифедипин - ретард 20-60 мг/сут) и β - адреноблокаторы (метопролол 50-100 мг/сут; бисопролол 2,5-10,0 мг/сут) или их комбинации (согласно национальным рекомендациям [13, 55]);
2. Назначение аспирина в качестве антитромботического препарата с целью профилактики специфичной для гестации формы АГ у беременных с ХАГ, определенных как высокого риска по развитию этого заболевания (суточная доза препарата составляла 150 мг, который назначался с 12 по 36 неделю гестации) согласно национальным рекомендациям и рекомендациям мультицентрового исследования ASPRE [1, 13, 212].

Контрольная группа сформирована из 120 беременных без АГ, не имеющих каких-либо хронических экстрагенитальных заболеваний в фазах обострения или декомпенсации, чья гестация закончилась своевременными родами, вес всех новорожденных был в пределах нормальных значений.

2.2. Типирование однонуклеотидных полиморфизмов генов

Работы по типированию однонуклеотидных полиморфизмов генов выполнены в молекулярно-генетической лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России доцентом кафедры патологической физиологии В. В. Завариным.

Получались образцы по 3 мл цельной венозной крови у 252 обследуемых женщин в пробирки с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты в качестве стабилизатора. Тотальная геномная ДНК выделялась из лейкоцитов (образец объемом 100 мкл) с применением сорбентного метода при помощи набора реагентов Diatom™ DNA Prep100 (Галарт – Диагностикум, Россия) в соответствии с протоколом, представленным изготовителем.

Концентрацию геномной ДНК в полученных препаратах оценивали спектрофлуориметрическим методом с помощью прибора Qubit 3.0 и набора реагентов Qubit производства Thermo Fisher Scientific (США). В реакцию амплификации затем вносили от 1 до 10 нг геномной ДНК.

Протокол постановки реакции амплификации:

1. Расстановка бесцветных пробирок с оптическими крышками по 200 мкл, включая пробирки для положительного и отрицательного контроля.

2. Подготовка рабочей смеси реагентов для амплификации из расчета на 1 пробу - 12,5 мкл реакционной смеси TaqMan® Universal PCR Master Mix (2X) производства Applied Biosystems (США). Состав рабочей смеси: полимераза AmpliTaq Gold® DNA Polymerase; смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов; пассивный референтный краситель ROX™; 1,25 мкл 20X смеси праймеров и зондов TaqMan® и 6,25 мкл воды, свободной от нуклеаз.

3. В каждую приготовленную пробирку вносили по 20 мкл рабочей смеси.

4. Вносили по 5 мкл образца ДНК. В качестве отрицательного контрольного образца вносили воду, в качестве положительного контрольного образца - образец ДНК с известным генотипом.

5. Пробирки закрывали и центрифугирование в течение 3 - 5 сек на микроцентрифуге вортексе в режиме 2250 – 4000 g (температура комнатная).

Амплификацию с детекцией флуоресцентного сигнала в режиме реального времени проводили с использованием детектирующего амплификатора Applied Biosystems® 7500 Real ‑ Time PCR System компании Applied Biosystems (США).

Программа проведения амплификации: активация полимеразы температура 95 °С, время - 10 мин; ПЦР (40 циклов): денатурация (температура 95 °С, время - 15 сек); отжиг праймеров / элонгация (температура 60 °С, время - 1 мин).

Детекция продуктов амплификации осуществлялась в автоматическом режиме в каждом цикле амплификации. На основании полученных данных программа системы последовательно представляла кривые накопления флуоресцентных сигналов, специфичных для каждого из анализируемых образцов.

Таблица 2 – Типированные однонуклеотидные полиморфизмы генов

Гены	Локализация гена	Полиморфизмы
VDR (рецептор витамина D)	12q12-14	BsmI (B/b) (rs1544410)
VDR (рецептор витамина D)	12q12-14	FokI (F/f) (rs2228570)
ADD1 (аддуцин 1)	4p16.3	G460W (rs4961)
ADRB1 (бета – 1 адренорецептор)	10q24-q26	Arg389Gly (rs1801253)
ADRB1 (бета – 1 адренорецептор)	10q24-q26	Ser49Gly (rs1801252)
CYP11B2 (альдостеронсинтаза)	8q21	-344T/C (rs1799998)
GNB3 (бета-3 субъединица белка G)	12p13	C825T (rs5443)
TLR4 (толл-подобный рецептор 4)	9q32-33	+896A/G (rs4986790)

В таблице 2 представлены восемь типированных однонуклеотидных полиморфизмов, относящихся к 6 генам (таблица 2).

2.3. Анализ вариабельности ритма сердца

Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) проводился с применением прибора ВНС – Ритм производства ООО Нейрософт (Россия). Прибор снабжен программой Поли - Спектр версия 4. 8.118. 0 с дополнительным подключаемым

модулем Поли – Спектр - Ритм для непосредственного исследования ВРС. Пациентки с ХАГ и контрольной группы обследованы согласно протоколу дважды (в 14-20 недель и в 27-34 недели беременности).

Спектральная плотность мощности оценивалась в диапазонах, представленных в таблице 3. Параметры анализа ВРС, оценивавшиеся в работе, рекомендованы отечественными авторами, а также рабочими группами Европейского и Североамериканского обществ стимуляции и электрофизиологии [153].

Таблица 3 - Параметры ВРС в частотной области при анализе 5-минутных записей

Параметры	Единицы	Описание параметра	Диапазон
LF	$мс^2$	Мощность в диапазоне низких частот	0,04-0,15 Гц
nLF	н.е.	Нормализованная мощность в диапазоне низких частот = LF / (Total - VLF) × 100%	-
HF	$мс^2$	Мощность в диапазоне высоких частот	0,15-0,4 Гц
nHF	н.е.	Нормализованная мощность в диапазоне высоких частот = HF / (Total - VLF) × 100%	-
LF/HF	-	Отношение LF/HF	-

Примечание: н. е. - нормализованные единицы

При анализе ритмограмм в работе приняты для расчетов только нормализованные показатели мощности из диапазона высоких частот (nHF), мощность в диапазоне низких частот (nLF) и соотношение HF/LF. Нормализованная мощность во всех диапазонах спектра ритма сердца выражалась в нормализованных единицах (н.е.).

Накладывались электроды аналогично регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) во втором стандартном отведении, запись проводилась после десятиминут-

ного периода адаптации. Продолжительность записи ритмограммы для спектрального анализа составляло время, необходимое для регистрации около 512 последовательных R – R интервалов. Во время регистрации ритмограммы следили за морфологией комплексов ЭКГ, участки с нарушениями ритма из общей последовательности удалялись.

Всем беременным проведен нагрузочный кардиорефлекторный тест [53]. Для проведения этого исследования женщина располагалась сначала на левом боку и после записи ритмограммы в этом положении такая же регистрация параметров ВРС проводилась в положении беременной на спине.

Выраженность кардиорефлекторной реакции представляет коэффициент HF%, оцениваемый в %. Он вычислялся по формуле:

$HF\% = 100\ \% \times (nHF_S - nHF_L) / nHF_L$, где nHF_L – это значение мощности в диапазоне высоких частот спектра (на левом боку); nHF_S – показатель мощности диапазона высоких частот спектра (на спине).

Аналогично вычислялись коэффициенты для мощности в низкочастотном диапазоне спектра (LF%) и для соотношения LF/HF (LF/HF%) соответственно.

Типичными или прямыми были результаты теста при увеличении nLF, HF/LF и снижении nHF в положении «на спине» при сравнении с положением на «левом боку». Обратными считались результаты кардиорефлекторного теста при снижении показателей nLF, HF/LF и / или увеличении nHF.

2.4. Суточное мониторирование артериального давления

Неинвазивное суточное мониторирование АД (СМАД) осциллометрическим методом проводилось с использованием монитора суточного АД BPLab МнСДП - 2 производителя ООО Петр Телегин (Россия), прибор сертифицирован по международному протоколу ESH – 2001. Программное обеспечение BPLabWin в актуальной версии. Для исследования монитор программировался на измерение дневного АД через 20 минут, ночного АД через 30 минут [13, 54, 55].

Мониторирование выполнялось в 14-20 и 27-34 недели беременности.

Во время исследования пациентками велся дневник самонаблюдения, в котором отмечались периоды физической и умственной активности, прием лекарственных средств, пищи и сна. К рассмотрению принимались только те записи, в которых количество ошибочных измерений не превышало 30%.

По результатам СМАД вычислялись следующие стандартные показатели суточного профиля АД (СПАД) [54]:

1. Средние значения систолического АД и диастолического АД в дневные и ночные часы соответственно. Нормативными значениями считались уровни АД, не превышающими 135 / 85 мм рт.ст. днем и 120 / 70 мм рт.ст. ночью.

2. Для оценки циркадного ритма АД рассчитывалась степень его ночного снижения (СНС), показывающая, на сколько процентов средний уровень АД ночью ниже, чем днем. Показатель рассчитывается по формуле:

$$СНС = (АД\ (д) – АД\ (н)) / АД\ (д) \times 100\%$$

Таблица 4 – Типы степени ночного снижения артериального давления

Типы снижения АД	Типы кривых	Значение СИ
Нормальная степень ночного снижения АД	«Dipper»	10-20 %
Недостаточная степень ночного снижения АД	«Non – dipper»	<10 %
Повышенная степень ночного снижения АД	«Over – dipper»	>20 %
Устойчивое повышение ночного АД	«Night – peaker»	<0 %

При оценке степени ночного снижения АД использовались общепринятые критерии. В зависимости от СНС АД выделяли типы суточных кривых АД с указанием их англоязычных эквивалентов, примерно одинаково часто применяемых в клинической практике (таблица 4).

3. Вариабельность показателей уровня АД вычисляется по стандартному отклонению АД от кривой значений 24-часового ритма [57].

Пациентов относили в группу с вариабельностью повышенной, в случае если хотя бы одно из четырех значений вариабельности АД превышало критические пороги. Таковыми для систолического АД в дневной и ночной период явля-

ется уровень вариабельности менее 15 мм рт.ст., для диастолического АД менее 14 и 12 мм рт.ст. для дневного и ночного периода СМАД соответственно.

4. Индекс времени (ИВ) – это относительный временной показатель, представляемый в процентах, и указывающий на долю времени, в течение которого АД превышало критические значения в отдельные интервалы суток. Такими критическими значениями АД в используемом программном обеспечении к мониторам АД являются в дневное время АД более чем 135 / 85 мм рт.ст., а в ночные часы более чем 120/70 мм рт.ст. соответственно. Параметры ИВ для интерпретации результатов СМАД представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Значения для индекса времени гипертензии

Время	Норма	Пограничный	Несомненно повышенный
День	< 15 %	> 15 %	> 30 %
Ночь	< 15 %	> 15 %	> 30 %
Сутки	< 15 %	> 15 %	> 30 %

В качестве патологического ИВ для дихотомического деления выборок относительно этого признака в работе принято значение ИВ > 25 %.

5. Пульсовое АД – это разность между уровнями систолического и диастолического АД. Пульсового АД < 46 мм рт. ст. считалось нормальным. Предположительно повышенное пульсовое АД находилось в пределах ≥ 46 мм рт. ст., а значение ≥ 53 мм рт. ст. расценивалось, как несомненно повышенное пульсовое АД.

6. Утренний подъем АД. В работе использована относительная величина, характеризующая этот показатель – относительное значение скорости утреннего подъёма (УП) АД, рассчитанное как отношение величины подъема АД к времени подъёма АД. Скорость УП систолического АД в норме не должна быть более 10 мм рт.ст. / час, а диастолического АД более 6 мм рт. ст. / час соответственно.

2.5. Антенатальная оценка состояния плода

Лучевые методики исследования фетоплацентарного комплекса включали в себя ультразвуковую фетометрию с плацентометрией, а также анализ показателей кровотока в комплексе мать-плацента-плод с помощью метода допплерометрической локации сосудов. В качестве оценочных критериев характеристик кровообращения в маточных артериях, а также артериях пуповины использовали относительный индекс резистентности (ИР).

Данная группа лучевых методов анализа антенатального состояния плода проведена на стационарном ультразвуковом сканере LOGIQ 200 фирмы General Electric Medical Systems (Республика Корея).

Проведение антенатальной кардиотахографии проводилось с помощью фетальных мониторов G6B производства General Meditech (Китай) и Sonicaid Team IP фирмы Huntleigh Healthcare (Великобритания). Состояние плода оценивалось по шкалам Фишера и Кребса, критериям Доуза - Редмона [2].

Таблица 6 - Общий объем проведенных исследований

Вид исследования	Количество
Клинико-анамнестическое исследование пациенток и их новорожденных (формализованных анкет)	372
Генотипирование по 6 полиморфизмам (образцы крови) в том числе по локусам Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*	222 252
Суточное мониторирование АД (протоколов)	594
Анализ вариабельности ритма сердца (протоколов)	594

В таблице 6 представлен общий объем исследований, проведенный в диссертационной работе.

2.6. Статистические методы анализа полученных данных

Количественные данные в выборках проходили проверку на нормальность распределения при помощи критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро - Вилк. Равенство дисперсий оценивали тестом Левене.

Сравнение трех независимых выборок в случае нормальности распределения признака и равенстве дисперсий проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа с проведением апостериорных попарных сравнений тестом Тьюки. В случае отклонения распределения от нормального и/или неравенстве дисперсий применялся тест Краскела-Уоллиса и апостериорные попарные сравнения с помощью теста Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение двух независимых выборок проводилось тестом Манна–Уитни или Стьюдента.

Сравнение независимых выборок по качественным признакам проводили с помощью анализа таблиц сопряженности. Для этих целей использовался тест согласия χ^2 с поправкой Йейтса, а в случае присутствия в ячейке значения качественного признака менее 5 применялся точный тест Фишера.

Критический уровень значимости всех статистических тестов в диссертации принимался при показателе $p < 0,05$.

По результатам генотипирования проведено тестирование на соответствие распределения генотипов в выборках согласно закону Харди – Вайнберга (Х-ВР), а также ассоциацию заболеваний и клинических особенностей течения беременности у пациенток с АГ с частотой генотипов и аллелей локусов генов в группах при помощи теста χ^2.

Выраженность ассоциации молекулярных вариантов полиморфизмов генов с указанными состояниями оценивалась по величине отношения шансов (ОШ), рассчитываемой по формуле:

ОШ = (А / Б) / (В / Г), где *А* – это частота генотипа риска у беременных с заболеванием или осложнением («случай»); *В* – это частота генотипа риска у беременных без заболевания или осложнения («контроль»), *Б* – частота нерискового

генотипа у пациенток с АГ или осложнением; $Г$ – частота нерискового генотипа у женщин с неосложненной беременностью или без осложнения.

Определение статистической значимости независимых предикторов развития осложнений беременности, а также расчет персонифицированных моделей прогноза выполнено с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Оценка прогностической ценности выделенных предикторов в построенных персонифицированных моделях выполнялась с помощью ROC анализа. Рассчитывалось значение критерия площади под кривой ROC (Area under the ROC curve (AUC)), а также стандартные критерии, принятые для этой статистической процедуры анализа.

Каждая модель после вычисления AUC оценивалась в зависимости от интервала, в который попадал показатель этого критерия. Так при значениях AUC от 0,9 до 1,0 качество модели расценивалось как отличное, в интервале от 0,8 до 0,9 как очень хорошее, в пределах 0,7 - 0,8 качество было хорошим, значения 0,6 - 0,7 давали оценку модели как среднего качества и наконец, интервал 0,5 - 0,6 демонстрирует неудовлетворительное качество рассчитанной модели.

Базы данных в диссертации формировались и сохранялись, а также проводились статистические расчеты с помощью прикладных пакетов программ, на которые имелась официальная лицензия на использование продукта, IBM SPSS Statistics версия 22 и WINPEPI версия 11.65.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика наблюдений в суммарных выборках

Проведено сравнение двух суммарных выборок обследованных беременных. Основную группу составили 252 пациенток, у которых на основании клинических признаков верифицирована ХАГ, а в контрольную группу вошли 120 беременных без артериальной гипертензии.

Средний возраст пациенток основной группы составил 29,4 (23,5; 39,0) года, а в группе контроля - 25,4 (20,1; 35,2) года соответственно. Значимых различий между группами по признаку среднего возраста обследованных беременных не установлено. Однако различия между анализируемыми выборками установлены при изучении их возрастного состава (таблица 7).

Таблица 7 – Возрастной состав обследованных беременных, n (%)

Возрастные группы	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
20-25 лет	27 (10,7%)*	45 (37,5%)
26-30 лет	109 (43,3%)	50 (41,7%)
31-35 лет	88 (34,9%)*	22 (18,3%)
36-40 лет	26 (10,3%)*	3 (2,5%)
40-45 лет	2 (0,8%)	0

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2 или точный критерий Фишера)

Пациентки группы ХАГ характеризовались значимо меньшим числом беременных возрастной группы «20-25 лет» (χ^2=37,36, p<0,001). С другой стороны, среди гипертензивных беременных отмечается значимое накопление возрастных групп «31-35 лет» (χ^2=9,95, p=0,002) и «36-40 лет» (χ^2=5,86, p=0,016).

Таблица 8 – Уровень образования в основной и контрольной группах, n (%)

Уровень образования	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Высшее	186 (73,8%)*	72 (60,0%)
Незаконченное высшее	16 (6,3%)	13 (10,8%)
Среднее	33 (13,1%)	20 (16,7%)
Среднее специальное	17 (6,8%)	15 (12,5%)

Примечание: * - различия значимы между группами (тест χ^2)

Беременные с ХАГ значимо чаще имели высшее образование (χ^2=6,65, p=0,010) (таблица 8). Различий по частоте других форм образования среди беременных исследуемых групп не выявлено.

Таблица 9 - Наследственность и структура экстрагенитальных заболеваний у беременных основной и контрольной группы, n (%)

Данные анамнеза	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
АГ у родственников 1 степени	142 (56,3%)*	11 (9,2%)
СД у родственников 1 степени	21 (8,3%)	3 (2,5%)
Болезни органов пищеварения	54 (21,4%)*	14 (11,7%)
в т.ч. хронический холецистит	33 (13,1%)*	2 (1,7%)
Болезни мочевыделительной системы	55 (21,8%)*	10 (8,3%)
Болезни органов дыхания	21 (8,3%)	9 (7,5%)
Болезни эндокринной системы (без ожирения)	20 (7,9%)	6 (5,0%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	28 (11,1%)	9 (7,5%)
Миопия (все степени)	57 (22,6%)*	16 (13,3%)

Примечание: * - различия значимы между группами (тест χ^2 или точный критерий Фишера); АГ - артериальная гипертензия; СД - сахарный диабет

При анализе данных наследственности установлено, что у более половины беременных с повышенным АД наследственность отягощена различными формами артериальной гипертензии, что соответственно было чаще, чем в контрольной группе ($\chi2$=72,80, p<0,001) (таблица 9). Кроме того, семейный анамнез по сахарному диабету чаще был отягощен у беременных с ХАГ, но с учетом поправки Йейтса в расчетах, различия между группами были незначимы ($\chi2$=3,66, p=0,056).

Пациентки основной группы чаще страдали хроническими заболеваниями органов пищеварения ($\chi2$=4,55, p=0,033), причем удельный вес хронического холецистита в морбидном фона гестации был наибольшим ($\chi2$=11,15, p<0,001). Болезни мочевыделительной системы (преимущественно за счет хронического пиелонефрита) были характерны для беременных с ХАГ со статистически значимой частотой относительно контроля ($\chi2$=9,34, p=0,003). Частота совокупного количества всех степеней миопии значимо преобладала в группе пациенток с повышенным АД ($\chi2$=3,94, p=0,046). Различий по частоте употребления табака у пациенток основной и контрольной группы не обнаружено (27 (10,7%) против 9 (7,5%)).

Таблица 10 – Распределение беременных основной и контрольной группы в зависимости от индекса массы тела и клинически выраженного ожирения, n (%)

Индекс массы тела, кг/м^2	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
18,5 - 24,9	53 (21,0%)*	77 (64,2%)
25,0 - 29,9	51 (20,2%)	28 (24,2%)
30,0 - 34,0	94 (37,3%)*	12 (10,0%)
35,0 - 39,9	49 (19,4%)*	1 (0,8%)
≥ 40	5 (2,0%)*	0
Ожирение (всего)	148 (58,7%)*	13 (10,8%)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2 или точный критерий Фишера)

Распределение беременных с ХАГ и контрольной групп по индексу массы тела (ИМТ) и частоте клинически выраженного ожирения представлены в таблице 10. Так у гипертензивных женщин нормальные показатели ИМТ отмечались значимо реже, чем в контрольной группе беременных (χ^2=66,53, p<0,001). В свою очередь ожирение I степени (ИМТ - 30,0-34,0 кг/м^2) и II степени (ИМТ - 35,0-39,9 кг/м^2) значимо чаще встречалось у пациенток с ХАГ, чем среди беременных с нормальным АД (χ^2=28,36, p<0,001, и χ^2=16,09, p<0,001). Кроме того, крайняя степень ожирения отмечена исключительно в группе беременных с повышенным АД, причем со значимой частотой (χ^2=7,52, p=0,007). Таким образом, общая частота клинически выраженного ожирения в основной группе была более чем в 5 раз выше такового показателя в контроле (χ^2=74,03, p<0,001).

Таблица 11 – Структура гинекологических заболеваний у беременных основной и контрольной группы, n (%)

Заболевания	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Воспаления вульвы и влагалища	76 (30,1%)	31 (25,8%)
Хронический сальпингит и оофорит	31 (12,3%)	12 (10,0%)
Воспалительные и невоспалительные заболевания шейки матки	34 (13,5%)	14 (11,7%)
Кисты яичников	16 (6,3%)	8 (6,7%)
Миома матки (все формы)	22 (8,7%)*	3 (2,5%)
Эндометриоз (все формы)	26 (10,3%)*	3 (2,5%)
Внематочная беременность	5 (2,0%)	1 (0,8%)
Синдром поликистозных яичников	25 (9,9%)*	2 (1,6%)
Бесплодие (все формы)	29 (11,5%)	7 (5,8%)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2 или точный критерий Фишера)

Беременные основной группы относительно структуры гинекологических заболеваний характеризовались значимо большей частотой миомы матки (χ^2=4,15, p=0,042), эндометриоза (χ^2=5,86, p=0,016) и синдрома поликистозных яичников (χ^2=7,04, p=0,008) при сравнении по аналогичным показателям у беременных контрольной группы (таблица 11). Кроме того, у пациенток с ХАГ отмечено увеличение частоты бесплодия, но без статистической значимости результатов при сравнении с группой без артериальной гипертензии (χ^2=2,99, p=0,084).

Таблица 12 - Паритет и исходы предыдущих беременностей в основной и контрольной группе, n (%)

Данные анамнеза	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Первобеременные	58 (23,0%)*	57 (47,5%)
Повторнобеременные первородящие	45 (17,9%)	17 (14,2%)
Повторнородящие	149 (59,1%)*	46 (38,3%)
Самопроизвольные выкидыши	52 (20,6%)*	9 (7,5%)
Медицинские аборты	99 (39,3%)*	31 (25,8%)
Преждевременные роды (всего)	31 (12,3%)*	3 (2,5%)
Послеоперационный рубец на матке	47 (18,6%)*	12 (10,0%)
Артериальная гипертензия в предыдущую беременность	51 (20,2%)*	0
Перинатальные потери	4 (1,6%)	0

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2 или точный критерий Фишера)

Около половины женщин контрольной группы были первобеременными, что оказалось значимо больше, чем среди пациенток с ХАГ (χ^2=22,81, p<0,001) (таблица 12). В свою очередь для гипертензивных беременных была характерна

значимо большая частота повторных родов, чем таковые отмечались у женщин контрольной группы (χ^2=13,27, p<0,001). Репродуктивные потери в виде самопроизвольных выкидышей, а также медицинские аборты преобладали по частоте в группе пациенток с ХАГ при сравнении по этому признаку с контрольной группой (χ^2=9,29, p=0,003 и χ^2=5,89, p=0,016 соответственно). Спонтанные и индуцированные преждевременные роды, а также абдоминальное оперативное родоразрешение со значимо большей частотой отмечались в анамнезе у пациенток с ХАГ, чем таковые имелись у беременных с нормальным уровнем АД (χ^2=8,26, p=0,005 и χ^2=3,93, p=0,048 соответственно). Различные формы артериальной гипертензии осложняли предыдущие гестации исключительно у беременных с повышенным АД при настоящей беременности, чем женщины с ХАГ значимо отличались от контрольной группы (χ^2=26,45, p<0,001).

Таблица 13 - Показатели вариабельности ритма сердца в основной и контрольной группе в 14-20 недель беременности, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
nHF_L, н.е.	62,1 (40,8; 71,5)	69,8 (43,5; 81,2)
nHF_S, н.е.	56,4 (30,9; 66,3)	60,4 (41,2; 87,0)
nLF_L, н.е.	42,7 (27,1; 51,8)	39,7 (25,3; 49,1)
nLF_S, н.е.	43,6 (26,9; 55,8)*	35,1 (20,2; 47,4)
LF/HF_L	0,8 (0,4; 1,2)	0,6 (0,3; 0,8)
LF/HF_S	1,05 (0,5; 1,3)	0,8 (0,1; 1,1)
nHF%, %	-12,5 (2,6; -18,0)	-14,8 (1,7; -20,3)
nLF%, %	8,1 (-1,8; 11,8)*	11,2 (2,4; 17,9)
LF/HF%, %	10,1 (3,2; 13,6)*	17,8 (8,3; 20,2)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна - Уитни), н. е. – нормализованные единицы

Вариабельность ритма сердца у беременных с ХАГ характеризовались значимым увеличением низкочастотной составляющей спектра ритма сердца в положении «на спине» (nLF_S) при сравнении с аналогичным показателем в контроле (p=0,038) (таблица 13). По данным результатов кардиорефлекторного теста во всех группах вагусный компонент спектра ритма сердца уменьшался, а мощность в LF диапазоне и соотношение LF/HF увеличивались. Изменчивость нормализованных значений мощности спектра в LF диапазоне и коэффициент LF/HF% у пациенток с ХАГ оказался значимо ниже при сравнении с нормотензивными беременными (p=0,045 и p=0,043 соответственно).

Таблица 14 - Результаты суточного мониторирования артериального давления в основной и контрольной группе в 14-20 недель беременности, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Суточная средняя ЧСС, уд/мин	82,4 (70,4; 90,1)	80,6 (67,3; 88,7)
Среднее САДд, мм рт.ст.	136,3 (127,3; 144,9)*	118,3 (113,4; 123,2)
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	84,7 (77,1; 93,3)*	69,1 (65,2; 73,5)
Среднее САДн, мм рт.ст.	120,1 (110,3; 133,5)*	109,2 (102,3; 117,1)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	68,4 (63,5; 75,8)*	60,5 (54,2; 65,2)
СНС САД, %	13,0 (10,2; 16,2)	15,9 (12,8; 21,5)
СНС ДАД, %	11,1 (9,1; 15,0)*	14,7 (11,7; 19,6)
Суточный ИВ САД, %	29,3 (15,3; 52,1)*	5,2 (1,8; 7,1)
Суточный ИВ ДАД, %	12,4 (9,3; 26,7)*	0,9 (0; 5,2)
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	12,4 (9,3; 16,8)*	11,0 (8,1; 13,5)
Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	10,4 (7,9; 13,4)	9,8 (7,2; 11,1)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	9,7 (7,5; 11,6)	8,5 (5,6; 10,2)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	8,7 (6,1; 11,4)	7,2 (5,0; 9,7)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	43,6 (39,6; 48,7)	39,8 (35,2; 44,3)
Скорость УП САД, мм рт.ст. / ч	12,2 (9,7; 17,3)*	8,3 (6,9; 9,1)
Скорость УП ДАД, мм рт.ст. / ч	7,3 (4,8; 12,0)*	5,8 (4,1; 9,7)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна-Уитни)

В таблице 14 представлены данные проведенного в 14-20 недель беременности СМАД в обеих группах женщин. Так средние значения дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также циркадный показатель для ДАД у пациенток с ХАГ значимо превышали аналогичные показатели у беременных без АГ (p=0,016 - 0,038). Кроме того, в группе с ХАГ суточные индексы времени по САД и ДАД, вариабельность систолического АД в дневное время и скорость УП систолического и диастолического АД были значимо выше относительно контроля (p=0,008 - 0,044).

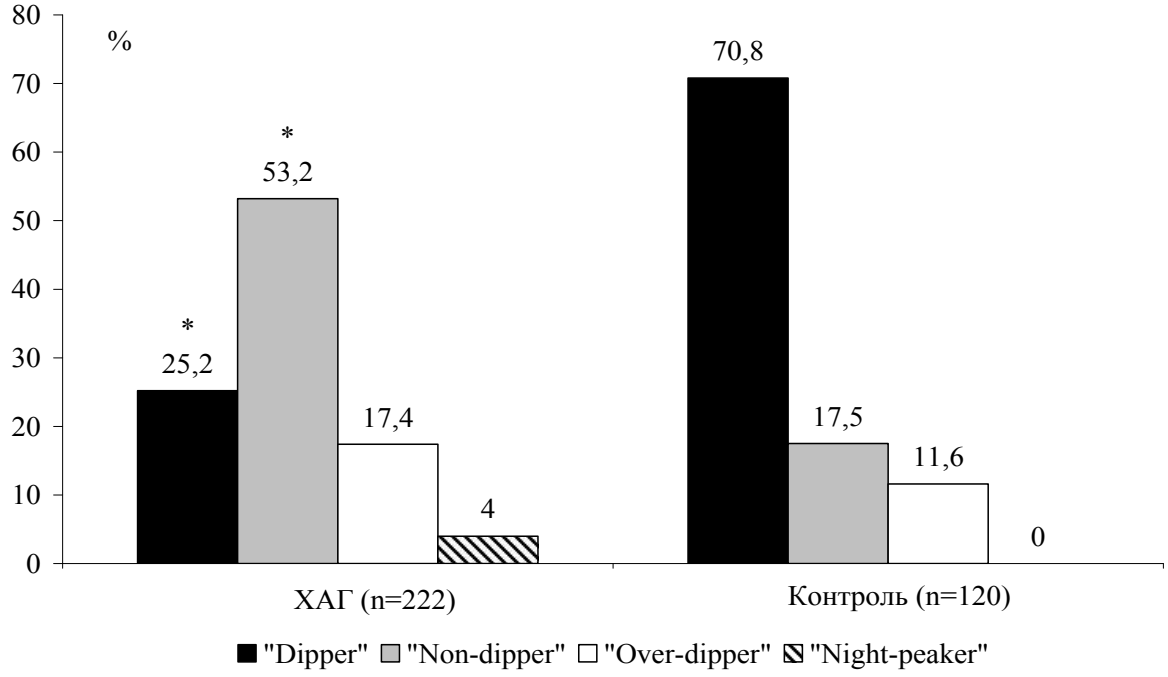

Рисунок 1. Типы суточных кривых АД в основной и контрольной группе в 14-20 недель беременности.

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

При анализе распределений по типам суточных кривых АД показано, что среди гипертензивных беременных значимо реже отмечался ненарушенный суточный ритм АД, чем в контрольной группе (χ^2=49,10, p<0,001) (рисунок 1). Беременные с ХАГ характеризовались значимо большей частотой недостаточного снижения АД в ночное время (тип «Non – dipper») (χ^2=28,79, p<0,001).

Таблица 15 - Осложнения гестации в основной и контрольной группах, n (%)

Осложнения	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Угрожающий выкидыш	102 (40,5%)*	29 (24,2%)
Рвота беременных	31 (12,3%)	10 (8,3%)
Инфекции почек	48 (19,0%)*	8 (6,7%)
Инфекции половых путей	67 (26,6%)*	20 (16,7%)
Анемия	69 (27,4%)	27 (22,5%)
Ложные схватки до 37 недель беременности	65 (25,8%)*	11 (9,2%)
Плацентарные нарушения	93 (36,9%)*	12 (10,0%)
Маловодие	18 (7,1%)*	1 (0,8%)
Многоводие	26 (10,3%)*	4 (3,3%)
Гипоксия плода	70 (27,8%)*	7 (5,8%)
Задержка роста плода	50 (19,8%)*	1 (0,8%)
Преэклампсия	42 (16,7%)*	0
ПОНРП	7 (2,8%)	0
Ангиопатия сетчатки глаз	11 (32,1%)*	0

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2 или точный критерий Фишера); ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Угрожающий выкидыш и ложные схватки до 37 недель гестации значимо чаще встречались у гипертензивных пациенток при сравнении с контролем (χ^2=8,77, p=0,004 и χ^2=12,82, p<0,001 соответственно) (таблица 15). Инфекция почек и половых путей были характерными осложнениями беременность у пациенток с ХАГ, тогда как в контрольной группе их было значимо меньше (χ^2=8,08, p=0,004, χ^2=3,92, p=0,048 соответственно).

Плацентарные нарушения (по данным допплерометрии) и гипоксия плода (по данным антенатальной кардиотахографии) со значимой частотой сопутствовали течению гестации у пациенток с ХАГ (χ^2=16,16, p<0,001 и χ^2=22,53, p<0,001 соответственно). Аналогичная тенденция прослежена по частоте маловодия, многоводия и задержки роста плода (χ^2=5,34, p=0,020; χ^2=4,44, p=0,035 и χ^2=14,95, p<0,001 соответственно). Острая форма плацентарных нарушений - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты отмечена только у пациенток с ХАГ, однако статистически значимых различий между группами не найдено. Преэклампсия и ангиопатия сетчатки глаз отмечалась исключительно и значимо часто у исходно гипертензивных пациенток (χ^2=16,53, p<0,001 и χ2=33,00, p<0,001 соответственно).

Таблица 16 – Сроки, методы родоразрешения и осложнения родов в основной и контрольной группе, M±SD, n (%)

Признак	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Срок родоразрешения, недель	37,0±1,7	39,8±1,2
Преждевременные роды	39 (15,5%)*	0
Срочные роды	213 (84,5%)*	120 (100%)
Самопроизвольные роды	104 (42,3%)*	106 (88,3%)
Кесарево сечение	148 (58,7%)*	14 (11,7%)
ПРПО	57 (22,6%)	17 (14,2%)
Острая гипоксия плода в родах	30 (11,9%)*	1 (0,8%)
Слабость родовой деятельности	12 (4,8%)*	0
Слабость потуг	8 (3,2%)	1 (0,8%)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2 или тест Стьюдента); ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

Преждевременные роды были характерны для значимо большего количества пациенток с ХАГ относительно контроля при обратной зависимости для родов

в срок (χ^2=14,53, p<0,001) (таблица 16). Установлено значимое различие по соотношению кесарево сечение – самопроизвольные роды между основной и контрольной группой (χ^2=9,18, p=0,003). Кроме того, осложнения родов: преимущественно первичная слабость родовой деятельности и интранатальная гипоксия плода ассоциировались с ХАГ у обследованных пациенток (χ^2=8,45, p=0,004 и χ^2=4,47, p=0,035 соответственно).

Таблица 17 - Состояние новорожденных при рождении в основной и контрольной группе, n (%), Me (Q1; Q3)

Признаки	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Живорожденные	251 (99,6%)	120 (100%)
Мертворожденные	1 (0,4%)	0
Доношенные новорожденные	213 (84,5%)*	120 (100%)
Недоношенные новорожденные	39 (15,5%)*	0
Вес новорожденных, г	2802,1 (2010,3; 3121,7)*	3478,5 (3180,3; 3660,3)
Асфиксия при рождении в т. ч. тяжелая асфиксия	38 (15,1%)* 10 (4,0%)	3 (2,5%) 0
Перевод в отделение детской реанимации	29 (11,5%)*	0

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2, точный критерий Фишера или тест Манна - Уитни)

Соотношение недоношенные – доношенные новорожденные было смещено в сторону первых для пациенток с ХАГ (χ^2=14,53, p<0,001). Масса тела новорожденных в основной группы была значимо ниже, чем таковая в группе женщин с нормальным АД (p=0,022). У матерей с ХАГ чаще рождались дети в состоянии асфиксии, чем в группе нормотензивных женщин, но значимость различий между

группами достигнута только по признаку общего количества этого состояния новорожденных (χ^2=13,20, p<0,001) (таблица 17). В группе ХАГ значимой части новорожденных требовалось интенсивное наблюдение отделении профильной реанимации (χ^2=12,31, p<0,001).

Таблица 18 - Перинатальные состояния и заболевания у новорожденных в основной и контрольной группе, n (%)

Осложнения	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Перинатальная патология (всего)	117 (46,4%)*	14 (11,7%)
Церебральная ишемия (все степени)	69 (27,4%)*	10 (8,3%)
Нетравматические внутричерепные кровоизлияния	19 (7,5%)*	0
Перинатальные инфекционные заболевания (всего) в т.ч. врожденная пневмония	30 (11,9%)* 9 (3,5%)	4 (3,3%) 0
РДСН	31 (12,3%)*	0
Замедленный рост плода	45 (17,9%)*	0

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2 или точный критерий Фишера); РДСН - респираторный дистресс-синдром новорожденных

Всего перинатальной патологии было значимо больше в группе гипертензивных пациенток, чем в группе женщин с нормальным АД (χ^2=26,00, p<0,001) (таблица 18). В структуре нозологических единиц у новорожденных от гипертензивных матерей преобладали церебральная ишемия, нетравматические внутричерепные кровоизлияния, а также общее количество перинатальных инфекционных заболеваний (χ^2=4,28, p=0,039; χ^2=7,99, p=0,005 и χ2=5,74, p=0,017 соответственно). Замедленный рост плода и респираторный дистресс-синдром новорожденных, характерные только для пациенток с ХАГ, значимо отличали это группу от нормотензивных женщин (χ^2=18,54, p<0,001 и χ^2=14,47, p<0,001 соответственно).

3.2. Прогнозирование преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Проведено исследование в 2 группах: группа с ХАГ (n=151) и группа с ПЭ на фоне ХАГ (n=34). Ранняя ПЭ у 3 (8,8%), поздняя ПЭ у 31 (91,2%) пациенток.

Таблица 19 – Клиническая характеристика наблюдений в зависимости от формы артериальной гипертензии, (n (%), M±SD, Me (Q1; Q3))

Признак	ХАГ (n=151)	ХАГ + ПЭ (n=34)
Возраст пациенток, лет	29,9 (24,1; 41,7)	28,5 (26,3; 40,8)
Наследственность по АГ	83 (55,0%)	21 (61,8%)
Продолжительность ХАГ, лет	4,6±0,7	4,5±0,5
Первородящие	58 (38,4%)	17 (50,0%)
Повторнородящие	93 (61,6%)	17 (50,0%)
Заболевания почек	32 (21,2%)	8 (23,5%)
АГ в предыдущую беременность	30 (19,9%)	9 (26,4%)
Индекс массы тела, кг/м^2	30,2±3,2	31,2±3,3
Достигнут контроль АД	84 (55,6%)	4 (11,8%)*
ПОНРП	2 (1,3%)	3 (8,8%)
Срок родоразрешения, недель	38,2±1,8	35,8±1,2*
Досрочное родоразрешение	9 (6,0%)	17 (50,0%)*
Самопроизвольные роды	91 (60,3%)	6 (17,7%)*
Кесарево сечение	60 (39,7%)	28 (82,3%)*
Вес новорожденных, г	3390,4 (2805,5; 3514,7)	2130,1 (1289,4; 2508,2)*
Асфиксия новорожденных	16 (10,6%)	14 (41,2%)*
Замедленный рост плода	20 (13,2%)	16 (47,1%)*
Церебральные нарушения	36 (23,8%)	23 (67,6%)*
Перинатальные инфекции	15 (9,9%)	8 (23,5%)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2, тест Манна - Уитни и тест Стьюдента)

В группе ХАГ+ПЭ целевое АД достигалось значимо реже, а частота досрочного оперативного родоразрешения выше (χ^2=19,68; χ^2=57,71; χ^2=18,80 все p<0,001) при меньшем сроке родов (p=0,046), чем у пациенток группы ХАГ. Состояние новорожденных в группе ХАГ+ПЭ характеризовалось значимо низким весом (p=0,010), высокой частотой асфиксии, замедленного роста плода и церебральных нарушений (χ^2=20,81; χ^2=15,31; χ^2=20,87 все p<0,001).

3.2.1. Клинико-генетические ассоциации и риск преэклампсии

Проведен анализ ассоциации с ПЭ молекулярных вариантов 8 сайтов генов.

Таблица 20 - Ассоциация полиморфизмов гена *VDR* с риском преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ХАГ (n=151)	ХАГ + ПЭ (n=34)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм BsmI (B/b) гена рецептора витамина D *(VDR)*				
Генотип BB	20 (13,2%)	6 (17,6%)	0,71 (0,70)	1,40 (0,52-3,81)
Генотип Bb	68 (45,0%)	13 (38,2%)		0,76 (0,35-1,62)
Генотип bb	63 (41,7%)	15 (44,1%)		1,10 (0,52-2,34)
Аллель B	0,368	0,358	0,02 (0,88)	1,04 (0,60-1,80)
Аллель b	0,632	0,642		0,96 (0,55-1,65)
Полиморфизм FokI (F/f) гена рецептора витамина D *(VDR)*				
Генотип FF	48 (31,8%)	17 (50,0%)	6,58 (0,04)	2,15 (1,01-4,56)
Генотип Ff	69 (45,7%)	15 (44,1 %)		0,94 (0,44-1,98)
Генотип ff	34 (22,5%)	2 (75,9%)		0,22 (0,05-0,94)
Аллель F	0,546	0,721	6,91 (0,009)	2,14 (1,20-3,81)
Аллель f	0,454	0,279		0,47 (0,26-0,83)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Распределение генотипов полиморфизмов BsmI (B/b) и FokI (F/f) гена *VDR* не отличалось от ожидаемого в случае Х-ВР. Для локуса BsmI (B/b) гена *VDR* в группе ХАГ+ПЭ χ^2=1,22 (p=0,27), и χ^2=0,07 (p=0,79) в группе «контролей». По сайту FokI (F/f) гена *VDR* для группы ХАГ - χ^2=1,27, (p=0,26), а для группы «случаев» - χ^2=0,28, (p=0,60) соответственно.

Распределение частот молекулярных маркеров полиморфного локуса BsmI (B/b) гена *VDR* при их анализе между двумя группами значимо не различалось, что свидетельствует об отсутствии влияния данного сайта гена *VDR* на предрасположенность к развитию ПЭ у беременных с ХАГ (таблица 20).

Для сайта FokI (F/f) гена *VDR* отмечается ассоциация с риском специфичной для гестации гипертензии среди исходно гипертензивных беременных. Так, у пациенток в группе ХАГ + ПЭ значимо повышена частота носительства гомозиготного генотипа FF и аллеля F в этом сайте, что указывает на него как на прогностический маркёр, ассоциированный с развитием ПЭ у беременных с ХАГ (увеличение риска в 2,15 и 2,14 раз соответственно) (таблица 20).

В свою очередь среди беременных группы «контролей» чаще обнаруживалось носительство мутантного аллеля f и гомозиготного варианта ff полиморфизма FokI (F/f) гена *VDR* (ОШ = 0,22 и 0,47 соответственно), чем у пациенток группы ХАГ + ПЭ. Можно предположить, что наличие данного аллеля и генотипа защищает от развития гестационной формы артериальной гипертензии у пациенток с ХАГ.

Тест на соответствие Х-ВР для вариантов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* и C825T гена *GNB3* оказался положительным. В группе «контролей» для локусов гена *ADRB1* и *GNB3* - χ^2=0,03 (p=0,86) и χ^2=2,05 (p=0,69) соответственно, а для группы «случаев» - χ^2=0,07 (p=0,79) и χ^2=1,23 (p=0,27) соответственно. Относительно сайта Ser49Gly гена *ADRB1* - χ^2=2,27 (p=0,13) и χ^2=6,38 (p=0,01) соответственно для обеих групп.

Анализ частоты молекулярных вариантов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*, а также полиморфного локуса C825T гена *GNB3* у беременных с хрониче-

ским повышением АД и ПЭ и у пациенток только с ХАГ указывает на отсутствие значимых различий по частотам генотипов и аллелей (таблица 21).

Таблица 21 – Ассоциация полиморфизмов генов *ADRB1* и *GNB3* с риском преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ХАГ (n=151)	ХАГ + ПЭ (n=34)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм Arg389Gly гена бета – 1 адренорецептора *(ADRB1)*				
Генотип Arg/Arg	85 (56,3%)	22 (64,7%)	1,03 (0,60)	1,42 (0,66–3,08)
Генотип Arg/Gly	57 (37,7%)	11 (32,4%)		0,79 (0,36–1,74)
Генотип Gly/Gly	9 (6,0%)	1 (2,9%)		0,48 (0,06–3,91)
Аллель Arg	0,752	0,809	1,00 (0,32)	1,40 (0,72–2,70)
Аллель Gly	0,248	0,191		0,72 (0,37–1,38)
Полиморфизм Ser49Gly гена бета – 1 адренорецептора *(ADRB1)*				
Генотип Ser/Ser	125 (82,8%)	28 (82,3%)	1,79 (0,41)	0,97 (0,37–2,58)
Генотип Ser/Gly	23 (15,2%)	4 (11,8%)		0,74 (0,24–2,31)
Генотип Gly/Gly	3 (2,0%)	2 (5,9%)		3,08 (0,49–19,21)
Аллель Ser	0,882	0,904	0,29 (0,59)	0,80 (0,35–1,83)
Аллель Gly	0,118	0,096		1,26 (0,55–2,88)
Полиморфизм C825T гена бета-3 субъединица белка G *(GNB3)*				
Генотип CC	88 (58,3%)	18 (52,9%)	0,34 (0,84)	0,81 (0,38–1,70)
Генотип CT	52 (34,4%)	13 (38,2%)		1,18 (0,55–2,54)
Генотип TT	11 (7,3%)	3 (8,8%)		1,23 (0,32–4,68)
Аллель C	0,755	0,721	0,35 (0,55)	0,84 (0,46–1,51)
Аллель T	0,245	0,279		1,19 (0,66–2,16)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Таблица 22 – Ассоциация локусов генов *TLR4*, *CYP11B2* и *ADD1* риском преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ХАГ (n=151)	ХАГ + ПЭ (n=34)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм -344T/C гена альдостеронсинтазы *(CYP11B2)*				
Генотип TT	57 (37,7%)	17 (50,0%)	3,05 (0,22)	0,98 (0,46–2,08)
Генотип TC	70 (46,4%)	15 (44,1%)		1,13 (0,56–2,25)
Генотип CC	24 (15,9%)	2 (5,9%)		0,85 (0,36–2,04)
Аллель T	0,609	0,721	2,95 (0,09)	1,58 (0,89–2,82)
Аллель C	0,391	0,279		0,63 (0,35–1,13)
Полиморфизм G460W гена аддуцина 1 *(ADD1)*				
Генотип GG	123 (81,4%)	30 (88,2%)	1,00 (0,61)	1,71 (0,56–5,24)
Генотип GW	27 (17,9%)	4 (11,8%)		0,61 (0,20–1,88)
Генотип WW	1 (0,7%)	0		1,45 (0,06-36,47)
Аллель G	0,904	0,941	0,95 (0,33)	1,70 (0,58–5,01)
Аллель W	0,096	0,059		0,59 (0,20–1,73)
Полиморфизм +896A/G гена толл-подобный рецептор 4 *(TLR4)*				
Генотип AA	115 (76,2%)	20 (58,8%)	5,45 (0,07)	0,45 (0,21-0,97)
Генотип AG	32 (21,2%)	11 (32,4%)		1,78 (0,79-4,03)
Генотип GG	4 (2,6%)	3 (8,8%)		3,56 (0,76-16,69)
Аллель A	0,868	0,750	5,88 (0,02)	0,46 (0,24-0,87)
Аллель G	0,132	0,250		2,18 (1,15-4,15)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

В сайтах +896A/G гена *TLR4*, -344T/C гена *CYP11B2* и G460W гена *ADD1* генотипы распределены были согласно X-BP. Так данные групп «контроля» вы-

глядели таким образом: χ^2=1,38 (p=0,24); χ^2=0,14 (p=0,71); χ^2=1,55 (p=0,21). Данные группы «случаев»: χ^2=0,28 (p=0,60); χ^2=0,13 (p=0,72); χ^2=0,77 (p=0,38) для локусов генов *TLR4*, *CYP11B2* и *ADD1* соответственно.

Согласно анализу частоты молекулярных варианты, принадлежащие локусам -344T/C гена *CYP11B2* и G460W гена *ADD1*, были распределены в группах ХАГ и ХАГ + ПЭ так, что различий между ними не получено (таблица 22).

Беременные группы ХАГ + ПЭ отличались значимо меньшей частотой генотипа АА полиморфизма +896A/G гена *TLR4*, чем таковая имелась у пациенток группы ХАГ (таблица 22). Полученные данные указывают на ассоциацию локуса +896A/G гена *TLR4* с риском ПЭ у исходно гипертензивных женщин, а также на протективные свойства генотипа АА в отношении этого гестационного осложнения (ОШ=0,45).

Таблица 23 – Частота генотипов в доминантной модели наследования при анализе ассоциации локуса +896A/G гена *TLR4* с преэклампсией

Генотипы	ХАГ (n=151)	ХАГ + ПЭ (n=34)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Генотип АА	0,762	0,588	4,23 (0,04)	0,45 (0,21–0,97)
Генотип AG+GG	0,238	0,412		2,24 (1,03–4,87)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

В доминантной модели выявлена значимо повышенная частота генотипов AG+GG в группе ХАГ + ПЭ, что определяет эти молекулярные варианты сайта +896A/G гена *TLR4* как рисковые (риск выше в 2,24 раз) в отношении гипертензии, специфичной для гестации, у беременных с ХАГ (таблица 23).

Согласно протоколу исследования в сроке беременности 14-20 недель пациенткам с ХАГ проведен анализ ВРС с ретроспективным сравнением по этим параметрам двух независимых выборок, групп ХАГ и ХАГ + ПЭ соответственно.

Таблица 24 – Вариабельность ритма сердца у беременных с разными формами артериальной гипертензии, Me (Q1; Q3), абс. (%)

Показатель	ХАГ (n=151)	ХАГ + ПЭ (n=34)
nHF_L, н.е.	80,6 (61,4; 90,1)	78,5 (63,9; 89,1)
nHF_S, н.е.	72,1 (58,1; 82,2)	70,6 (52,4; 85,8)
nLF_L, н.е.	37,1 (21,8; 43,4)	40,8 (29,9; 48,7)
nLF_S, н.е.	38,9 (20,5; 45,2)	43,3 (21,1; 50,5)
LF/HF_L	1,2 (0,8; 1,4)	1,3 (1,1; 1,5)
LF/HF_S	1,4 (1,1; 1,8)	1,4 (1,1; 1,7)
HF%, %	-12,4 (-7,4; -21,8)	-10,0 (-5,3; -17,9)
LF%, %	4,2 (1,7; 9,8)	5,8 (2,7; 10,1)
LF/HF%, %	13,5 (6,4; 19,5)*	8,2 (4,5; 11,2)
Прямой результат теста	128 (84,8%)	27 (79,4%)
Обратный результат теста	23 (15,2%)	7 (20,6%)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна-Уитни, тест χ^2), н. е. – нормализованные единицы

Беременные группы ХАГ характеризовались статистически значимо большим коэффициентом изменчивости показателя симпато-вагусного баланса (LF/HF%), чем гипертензивные пациентки, чья гестация осложнилась ПЭ (p=0,031) (таблица 24).

Результаты СМАД пациенток с ХАГ, полученные в 14-20 недель беременности, анализировались попарно в независимых выборках, сформированных за два отрезка гестации - 14-17 и 18-20 недель. Анализ проведен ретроспективно в группах ХАГ и ХАГ + ПЭ соответственно. Данные результатов анализа представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Данные суточного мониторирования артериального давления у беременных с разными формами артериальной гипертензии, Me (Q1; Q3)

Показатель	ХАГ (n=151)		ХАГ + ПЭ (n=34)	
	14-17 недель	18-20 недель	14-17 недель	18-20 недель
Суточная ЧСС, уд/мин	78,2 (72,4; 87,1)	80,2 (73,4; 88,7)	79,1 (72,1; 88,3)	83,8 (75,7; 90,6)
Среднее САДд, мм рт.ст.	126,8 (119,9; 130,0)	128,4 (122,6; 130,8)	128,3 (121,5; 130,3)	130,2 (126,0; 135,1)
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	78,5 (72,4; 81,2)	79,5 (72,8; 82,3)	79,1 (72,4; 87,3)	80,6 (74,6; 89,0)
Среднее САДн, мм рт.ст.	117,6 (115,4; 122,6)	119,8 (116,6; 124,9)	118,4 (116,4; 124,5)	121,1 (118,8; 126,4)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	63,2 (50,4; 68,2)	64,0 (51,6; 68,4)	64,1 (54,6; 72,8)	68,7 (60,2; 79,4)*
СНС САД, %	14,9 (11,3; 21,5)	14,6 (10,9; 20,2)	12,1 (9,2; 19,7)	11,4 (7,8; 16,8)*
СНС ДАД, %	12,3 (10,7; 19,4)	12,1 (9,7; 18,8)	12,0 (9,4; 18,9)	11,5 (7,9; 17,3)
Суточный ИВ САД, %	19,7 (12,4; 36,9)	22,1 (13,3; 37,8)	25,2 (16,5; 47,2)*	29,8 (19,9; 51,8)*
Суточный ИВ ДАД, %	16,2 (8,4; 22,9)	18,1 (12,0; 23,2)	18,4 (11,1; 23,6)	22,0 (14,7; 30,6)*
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	12,2 (7,5; 13,8)	12,8 (8,1; 14,2)	12,7 (7,8; 14,0)	13,4 (8,1; 15,3)
Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	11,4 (6,2; 12,3)	11,8 (6,8; 12,8)	12,1 (7,3; 12,9)	12,1 (7,2; 13,2)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	10,1 (4,9; 11,0)	10,2 (4,8; 11,2)	11,8 (5,9; 12,7)	12,0 (6,2; 12,8)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	9,7 (4,6; 10,8)	10,8 (4,6; 11,4)	10,9 (5,2; 11,4)	10,8 (5,4; 11,2)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	39,6 (34,6; 42,7)	42,6 (36,8; 44,9)	42,3 (37,6; 45,0)	43,6 (38,2; 46,2)

Продолжение таблицы 25

Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	10,4 (7,2; 11,0)	11,0 (8,7; 13,1)	10,9 (7,8; 11,8)	13,1 (8,9; 14,8)
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	5,9 (4,3; 7,0)	6,1 (5,8; 7,1)	5,7 (4,2; 6,7)	7,0 (5,9; 8,2)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Краскела-Уоллиса)

Установлено, что пациентки с ХАГ в латентном периоде ПЭ демонстрировали значимо более высокие показатели среднего диастолического АД в ночное время и суточного индекса времени (ИВ) для ДАД (p=0,009 и p=0,008 соответственно). Напротив, циркадный показатель систолического АД оказался более высоким в группе ХАГ (p=0,013).

В свою очередь суточный ИВ САД у женщин в группе ХАГ + ПЭ превышал аналогичный параметр пациенток с ХАГ, причем как в 14-17, так и в 18-20 недель гестации (p=0,0030 и p=0,012 соответственно).

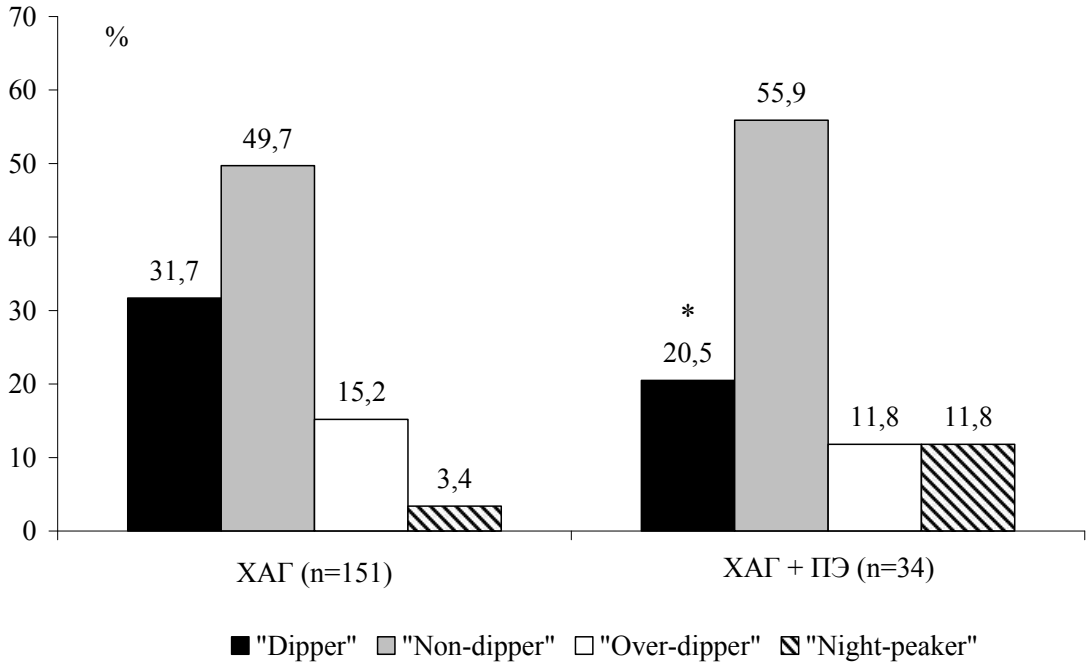

Рисунок 2. Частота типов суточных кривых АД в группах;

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

Повышение ночного АД с появлением отрицательных значений показателя перепада уровней АД день - ночь (тип кривой «Night-peaker»), регистрировалось чаще, но незначимо у беременных в группе ХАГ + ПЭ в 14-20 недель гестации на фоне значимого уменьшения количества пациенток, охарактеризованных как «Dipper» (χ^2=3,96, p=0,047) (рисунок 2).

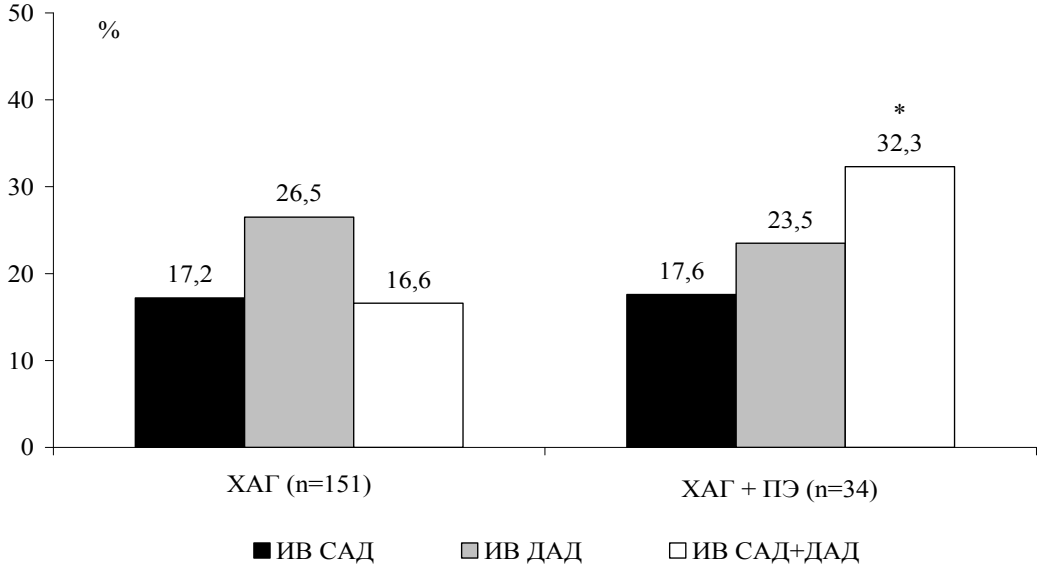

Рисунок 3. Частота патологических индексов времени АД в группах;
Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

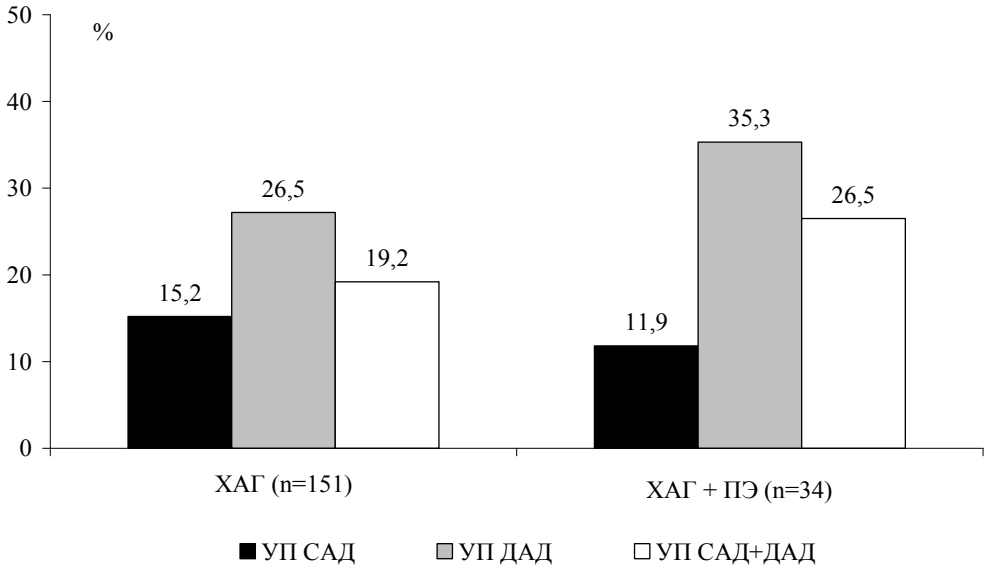

Рисунок 4. Частота патологической скорости утреннего подъема АД в группах;
Примечание: тест χ^2

Всего патологический показатель ИВ в 14-20 недель беременности отмечен у 91 (60,3%) пациенток в группе ХАГ и у 24 (70,6%) в группе ХАГ + ПЭ. Для беременных, чья гестация осложнилась ПЭ, было характерно сочетанное нарушение ИВ (САД + ДАД) со статистической значимостью относительно группы ХАГ (χ^2=3,88, p=0,049) (рисунок 3).

Среди 83 (55,0%) беременных с ХАГ в 14-20 недель гестации отмечены патологические варианты скорости утреннего подъема (УП) АД и у 25 (73,5%) в группе ХАГ + ПЭ. Латентный период ПЭ у беременных с ХАГ характеризовался увеличением количества патологических УП по диастолическому АД и смешенному типу, хотя без значимых различий для пациенток в группах (рисунок 4).

Таблица 26 – Допплерометрическая оценка кровотока у беременных с разными формами артериальной гипертензии в 18-20 недель гестации, Me (Q1; Q3)

Показатель	ХАГ (n=151)	ХАГ+ПЭ (n=34)
ИР правой маточной артерии	0,52 (0,49; 0,56)	0,60 (0,56; 0,65)
ИР левой маточной артерии	0,51 (0,48; 0,56)	0,62 (0,57; 0,66)*
ИР артерии пуповины	0,67 (0,63; 0,70)	0,74 (0,71; 0,80)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна-Уитни)

Параметры оценки кровотока в артериях маточных, а также пуповинной артерии по уровню индекса резистентности (ИР) преобладали в группе ХАГ+ПЭ, однако статистическая значимость результатов достигнута только по ИР для левой артерии матки (p=0,043) (таблица 26).

3.2.2. Модель индивидуальной оценки риска преэклампсии

Клинико-генетические показатели применены для создания модели оценки индивидуализированного риска специфичной для гестации формы гипертензивного расстройства. Применялся метод пошаговой логистической регрессии (бинарной). В данном примере расчетов применялся метод forward stepwise. В каче-

стве зависимой переменной использовали дихотомическую переменную наличия - «1» или отсутствия ПЭ - «0». Выделено четыре значимых предиктора, включенных в модель индивидуализированной оценки риска ПЭ у беременных с ХАГ:

1. Молекулярные варианты сайта +896A/G гена *TLR4* ассоциированные с ПЭ у беременных с ХАГ;
2. Суточный ИВ для САД, зарегистрированный в 18-20 недель беременности;
3. Среднее ДАД в ночное время, зарегистрированное в 18-20 недель беременности;
4. Сочетанное отнесение по индексу времени для САД и ДАД как более 25% в 14-20 недель беременности.

Таблица 27 - Данные уравнения бинарной логистической регрессии для расчета индивидуального риска преэклампсии

Предикторы	B	SE	Wald	p	Exp (B)
Константа (B0)	-21,164	7,751	6,716	0,206	0,812
Генотипы полиморфизма +896A/G гена *TLR4* (B1)	0,853	0,215	7,412	0,032	2,011
Суточный ИВ САД (B2)	-2,218	0,867	6,460	0,037	0,903
Среднее ДАДн (B3)	3,471	1,212	5,201	0,012	2,961
Патологические ИВ САД+ДАД (B4)	0,167	0,063	2,332	0,048	1,174

Примечание: SE – стандартная ошибка

Данные уравнения логистической регрессионной бинарного типа модели оценки степени риска развития ПЭ у беременных с ХАГ приведены в таблице 27. Нестандартизированные коэффициенты B (B1 – B4) используются в модели. Итоговое уравнение для расчета показателя личного риска ПЭ представляется в следующем виде: $p\ (ПЭ) = 1/1+e^{Z}$,

где p (ПЭ) – это значение вероятности (величина риска развития ПЭ); e – основание натуральных логарифмов; значение z рассчитывается с помощью уравнения:

z = 0,853 * X1 - 2,218 * X2 + 3,471 * X3 + 0,167 * X4 -21,16, где

X1 - генотип AA – «1»; генотипы AG+GG – «2» сайта +896A/G гена *TLR4*;

X2 – суточный ИВ для САД в 18-20 недель беременности, %;

X3 – среднее ДАД в ночное время, зарегистрированное в 18-20 недель беременности, мм рт. ст.;

X4 – патологический ИВ САД + ДАД в 14-20 недель: да – «1»; нет – «2».

Значение p (ПЭ) ≥ 0,498 определено как указывающее на высокий риск ПЭ у беременных с ХАГ, а p (ПЭ) < 0,498 на низкий риск гестационного осложнения.

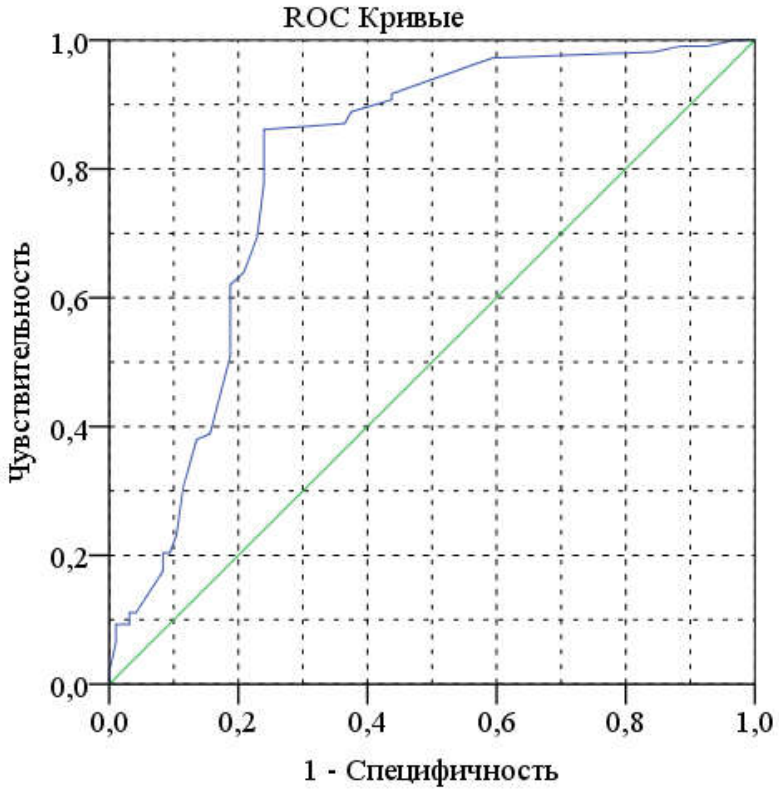

Рисунок 5. Данные ROC анализа при оценке качества модели индивидуального прогноза преэклампсии

По данным ROC анализа рассчитана площадь под кривой (AUC), составившая 0,806 с 95 % асимптотическим доверительным интервалом (95% ДИ) (0,683-0,896) (Z = 5,1, p<0,001) (рисунок 5). Качество модели является «очень хорошим».

Таблица 28 – Тестовые характеристики модели для оценки риска преэклампсии

Критерии	Значения	95% ДИ
Чувствительность	76,6	57,3 - 90,3
Специфичность	86,6	69,3 - 96,2
Отношение правдоподобия положительного результата	5,75	4,5 - 7,3
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,20	0,09 - 0,8
Прогностическая ценность положительного результата	85,2	66,3 - 95,0
Прогностическая ценность отрицательного результата	78,9	62,3 - 91,5

В таблице 28 представлены тестовые характеристики описанной модели.

3.3. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с хронической артериальной гипертензией

Выделена группа из 143 беременных с ХАГ и предполагаемой массой плода >5 процентиля и массой новорожденного >10 процентиля для данного срока гестации (ЗРП−) и 42 пациенток с ХАГ в сочетании с задержкой роста плода (ЗРП+).

Таблица 29 – Клиническая характеристика наблюдений в зависимости от развития задержки роста плода, (n (%), M±SD, Me (Q1; Q3))

Признак	ЗРП− (n=143)	ЗРП+ (n=42)
Возраст пациенток, лет	29,3 (23,8; 39,2)	29,1 (24,2; 38,7)
Наследственность по АГ	78 (54,5%)	26 (61,9%)
Продолжительность ХАГ, лет	4,1±0,4	4,5±0,6
Первородящие	54 (37,8%)	15 (35,7%)
Повторнородящие	89 (62,2%)	27 (64,3%)
Достигнут контроль АД	72 (50,3%)	16 (38,1%)
АГ в предыдущую беременность	29 (20,3%)	10 (23,8%)
Индекс массы тела, кг/м^2	30,6±2,5	31,2±2,9

Продолжение таблицы 29

ПОНРП	3 (2,1%)	2 (4,8%)
Присоединение преэклампсии	16 (11,2%)	18 (42,9%)*
Срок родоразрешения, недель	38,1±1,2	36,1±0,8*
Естественные роды	88 (61,5%)	9 (21,4%)*
Кесарево сечение	55 (38,5%)	33 (78,6%)*
Досрочное родоразрешение	10 (7,0%)	16 (38,1%)*
Вес новорожденных, г	3478,8 (3116,3; 3602,1)	1394,7 (1113,2; 1516,8)*
Асфиксия новорожденных	12 (8,4%)	18 (42,9%)*
Церебральные нарушения	20 (14,0%)	39 (92,9%)*
Перинатальные инфекции	9 (6,3%)	14 (33,3%)*

Примечания: * - различия между группами значимы (тест χ^2, тест Манна - Уитни и тест Стьюдента)

Развитие задержки роста плода ассоциировалось с ПЭ у беременных с ХАГ (χ^2=19,64, p<0,001) (таблица 29). Совокупность неблагоприятных акушерских и перинатальных факторов в группе ЗРП+ значимо чаще обусловливали меньший срок гестации на момент родов (p=0,048), необходимость досрочного родоразрешения абдоминальным путем (χ^2=19,36, χ^2=23,48 оба p<0,001), низким весом новорожденных (p<0,001). Кроме того, задержка роста плода строго ассоциировалась с высокой частотой асфиксии новорожденных, церебральными нарушениями и перинатальными инфекциями (χ^2=25,90, χ^2=89,36 χ^2=19,39, все p<0,001).

3.3.1. Клинико-генетические ассоциации и риск задержки роста плода

Представлен анализ ассоциаций задержки роста плода в группах с ХАГ по 8 локусам генов-кандидатов. Тестирование на соответствие Х-ВР для сайтов BsmI (B/b) и FokI (F/f) гена *VDR* указало на соответствие этому закону. Для «контролей» по указанным локусам значения χ^2=0,70 (p=0,40) и χ^2=0,84 (p=0,36) соответственно, для «случаев» по сайтам BsmI (B/b) и FokI (F/f) гена *VDR* χ^2=0,14 (p=0,71) и χ^2=0,06 (p=0,80) соответственно.

Таблица 30 - Полиморфизмы гена *VDR* и задержка роста плода у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ЗРП− (n=143)	ЗРП+ (n=42)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм BsmI (B/b) гена рецептора витамина D *(VDR)*				
Генотип BB	18 (12,6%)	8 (19,0%)	4,26 (0,12) / 4,12 (0,04)	1,63 (0,65-4,08)
Генотип Bb	59 (41,2%)	22 (52,4%)		1,57 (0,78-3,13)
Генотип bb	66 (46,2%)	12 (28,6%)		0,47 (0,22-0,98)
Генотип BB+Bb	77 (53,8%)	30 (71,4%)		2,14 (1,02–4,52)
Аллель B	0,332	0,452	4,08 (0,04)	1,66 (1,01-2,73)
Аллель b	0,668	0,548		0,60 (0,37-0,99)
Полиморфизм FokI (F/f) гена рецептора витамина D *(VDR)*				
Генотип FF	52 (36,4%)	13 (31,0%)	0,44 (0,80)	0,62 (0,34-1,13)
Генотип Ff	64 (44,7%)	20 (47,6%)		1,19 (0,66-2,12)
Генотип ff	27 (18,9%)	9 (21,4%)		1,55 (0,74-3,26)
Аллель F	0,587	0,548	0,42 (0,52)	0,85 (0,52-1,39)
Аллель f	0,413	0,452		1,18 (0,72-1,92)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Из данных таблицы 30 следует, что локус BsmI (B/b) гена *VDR* влияет на степень риска задержки роста плода у беременных с ХАГ. Так гомозиготный генотип по минорному аллелю bb и аллель b этого сайта гена *VDR* значимо чаще отмечается у беременных группы ЗРП−, обуславливая свои протективные свойства относительно этого осложнения гестации (ОШ=0,47 и 0,60 соответственно).

С другой стороны беременные группы ЗРП+ значимо чаще характеризовались носительством дикого аллеля B и генотипов BB+Bb (по данным доминантной модели наследования) локуса BsmI (B/b) гена *VDR*, что в свою очередь приводило к повышению риска нарушения роста плода среди пациенток с хроническим повышением АД в 1,66 и 2,14 раз соответственно.

Частота генотипов и аллельных вариантов локуса FokI (F/f) гена *VDR* при межгрупповом сравнении группы ЗРП− и группы ЗРП+ значимо не различалась, что свидетельствует об отсутствии влияния молекулярных маркеров этого сайта на вероятность задержки роста плода у пациенток с ХАГ.

Таблица 31 – Полиморфизмы генов *ADRB1*, *GNB3* и задержка роста плода у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ЗРП− (n=143)	ЗРП+ (n=42)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм Arg389Gly гена бета – 1 адренорецептора *(ADRB1)*				
Генотип Arg/Arg	86 (60,1%)	21 (50,0%)	2,49 (0,29)	0,66 (0,33–1,32)
Генотип Arg/Gly	51 (35,7%)	17 (40,5%)		1,23 (0,61–2,48)
Генотип Gly/Gly	6 (4,2%)	4 (9,5%)		2,40 (0,65–8,95)
Аллель Arg	0,780	0,702	2,14 (0,14)	0,67 (0,39–1,15)
Аллель Gly	0,220	0,298		1,50 (0,87–2,59)
Полиморфизм Ser49Gly гена бета – 1 адренорецептора *(ADRB1)*				
Генотип Ser/Ser	121 (84,6%)	32 (76,2%)	2,04 (0,36)	0,58 (0,25–1,35)
Генотип Ser/Gly	18 (12,6%)	9 (21,4%)		1,89 (0,78–4,60)
Генотип Gly/Gly	4 (2,8%)	1 (2,4%)		0,85 (0,09–7,79)
Аллель Ser	0,909	0,869	1,16 (0,28)	0,66 (0,31–1,41)
Аллель Gly	0,091	0,131		1,51 (0,71–3,19)
Полиморфизм C825T гена бета-3 субъединица белка G *(GNB3)*				
Генотип CC	83 (59,4%)	23 (50,0%)	1,99 (0,37)	0,53 (0,29–0,95)
Генотип CT	51 (34,3%)	14 (38,1%)		1,71 (0,92–3,16)
Генотип TT	9 (6,3%)	5 (11,9%)		1,66 (0,53–5,15)
Аллель C	0,766	0,690	1,95 (0,16)	0,68 (0,40–1,17)
Аллель T	0,234	0,310		1,47 (1,86–2,51)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Генотипы локусов Arg389Gly гена *ADRB1* и C825T гена *GNB3* находились в соответствии с Х-ВР. В группе ЗРП− («контролей») для указанных локусов генов χ^2=0,21 (p=0,65) и χ2=0,29 (p=0,59) соответственно. В группе ЗРП+ («случаи») значения составили - χ2=0,04 (p=0,84) и χ2=0,50 (p=0,48) соответственно. Однако для «контролей» по локусу Ser49Gly гена *ADRB1* частота генотипов распределена была без соответствия Х-ВР - χ2=8,13 (p=0,004), но соответствовала таковому для группы пациенток «случаев» - χ2=0,14 (p=0,70).

По результатам анализа частоты распределения молекулярных вариантов полиморфных локусов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*, а также C825T гена *GNB3* у беременных с ХАГ в зависимости от осложнения гестации задержкой роста различий между группами пациенток ЗРП+ и ЗРП− не выявлено (таблица 31).

Таблица 32 – Локусы генов *TLR4*, *CYP11B2* и *ADD1* и задержка роста плода у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ЗРП− (n=143)	ЗРП+ (n=42)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм -344T/C гена альдостеронсинтазы *(CYP11B2)*				
Генотип TT	55 (38,5%)	19 (45,2%)	0,73 (0,69)	1,32 (0,66–2,65)
Генотип TC	68 (47,6%)	17 (40,5%)		0,75 (0,37–1,51)
Генотип CC	20 (14,0%)	6 (14,3%)		1,03 (0,38–2,74)
Аллель T	0,622	0,655	0,29 (0,59)	1,15 (0,69–1,92)
Аллель C	0,378	0,345		0,87 (0,52–1,45)
Полиморфизм G460W гена аддуцина 1 *(ADD1)*				
Генотип GG	116 (81,1%)	37 (88,1%)	1,25 (0,54)	1,72 (0,62–4,79)
Генотип GW	26 (18,2%)	5 (11,9%)		0,61 (0,22–1,70)
Генотип WW	1 (0,7%)	0		1,12 (0,04-27,94)
Аллель G	0,902	0,940	1,18 (0,28)	1,71 (0,64–4,59)
Аллель W	0,098	0,060		0,59 (0,20–1,73)

Продолжение таблицы 32

Полиморфизм +896A/G гена толл-подобный рецептор 4 *(TLR4)*				
Генотип AA	110 (76,9%)	25 (59,5%)	7,47 (0,02)	0,44 (0,21-0,91)
Генотип AG	30 (21,0%)	13 (31,0%)		1,69 (0,78-3,64)
Генотип GG	3 (2,1%)	4 (9,5%)		4,91 (1,05-22,90)
Аллель A	0,874	0,750	7,68 (0,006)	0,43 (0,24-0,79)
Аллель G	0,126	0,250		2,31 (1,26-4,24)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Частота генотипов сайтов -344T/C гена *CYP11B2*, G460W гена *ADD1* и +896A/G гена *TLR4* распределена была в соответствии с Х-ВР. Для групп «контролей» в выборках - χ^2=0,02 (p=0,89); χ^2=0,12 (p=0,73); χ^2=0,31 (p=0,58), для групп «случаев» - χ^2=0,46 (p=0,50); χ^2=0,17 (p=0,68); χ^2=1,28 (p=0,26) для анализируемых локусов генов *CYP11B2*, *ADD1* и *TLR4* соответственно. Частоты генотипов и аллелей по локусам -344T/C гена *CYP11B2* и G460W гена *ADD1* между группами ЗРП+ и ЗРП− значимо не различались (таблица 32).

В свою очередь частота молекулярных маркёров локуса +896A/G гена *TLR4* значимо различается в группе ЗРП+ по отношению к группе без этого осложнения гестации (таблица 32). Так у первых отмечается увеличение доли генотипа GG и аллеля G при сравнении с таковой среди пациенток с ХАГ без задержки роста плода. В этой связи гомозиготный генотип GG и аллель G полиморфизма +896A/G гена *TLR4* увеличивают риск задержки роста плода в 4,91 и 2,31 раза соответственно. С другой стороны, можно полагать, что генотип AA и аллель A этого полиморфизма может обладать защитными свойствами в отношении задержки роста плода у беременных с хроническим повышением АД (ОШ=0,44, и 0,43 соответственно).

Доминантная модель наследования указывает на то, что пациентки группы ЗРП+ отличаются значимо большим числом носителей генотипов AG+GG сайта +896A/G гена *TLR4*, что является фактором риска задержки роста плода у исходно гипертензивных женщин (риск возрастает в 2,27 раза) (таблица 33).

Таблица 33 – Доминантная и рецессивная модели для локуса +896A/G гена *TLR4* и задержка роста плода при хронической артериальной гипертензии

Генотипы	ЗРП− (n=143)	ЗРП+ (n=42)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Генотип AA	0,769	0,905	4,98 (0,03)	0,44 (0,21-0,91)
Генотип AG+GG	0,231	0,095		2,27 (1,09-4,70)
Генотип AA+AG	0,979	0,905	4,92 (0,03)	0,20 (0,04–0,95)
Генотип GG	0,021	0,095		4,91 (1,06–22,90)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Беременные группы ЗРП− отличались значимо большей частотой генотипов AA+AG, чем пациентки группы ЗРП+ (рецессивная модель), что указывает на защитные свойства этих вариантов в отношении задержки роста плода (ОШ=0,20).

Таблица 34 – Вариабельность ритма сердца у беременных в зависимости от формирования задержки роста плода , Me (Q1; Q3), абс. (%)

Показатель	ЗРП− (n=143)	ЗРП+ (n=42)
nHF_L, н.е.	80,7 (63,6; 90,1)	78,3 (58,7; 84,4)
nHF_S, н.е.	75,7 (58,8; 85,7)	70,2 (52,4; 80,9)
nLF_L, н.е.	38,3 (24,2; 42,5)	40,2 (28,1; 44,1)
nLF_S, н.е.	43,7 (26,1; 46,8)	44,5 (26,9; 48,4)
LF/HF_L	1,2 (1,1; 1,5)	1,3 (0,9; 1,6)
LF/HF_S	1,5 (1,1; 1,8)	1,5 (1,2; 1,9)
HF%, %	-12,9 (-8,7; -18,4)	-11,8 (-7,8; -16,8)
LF%, %	5,3 (3,8; 10,3)	5,6 (4,0; 11,2)
LF/HF%, %	8,6 (7,1; 12,4)	10,1 (7,8; 12,9)
Прямой результат теста	122 (85,3%)	33 (78,6%)
Обратный результат теста	21 (14,7%)	9 (21,4%)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна-Уитни и тест χ^2), н. е. – нормализованные единицы

Пациентки с ХАГ, чья гестация осложнилась задержкой роста плода, при сравнении с группой ЗРП− характеризовались более низкими модуляциями в спектре вагусной активности ритма сердца на фоне увеличения показателя симпато-вагусного баланса (данные в 14-20 недель беременности), хотя критической значимости различий между этими признаками не показано (таблица 34).

Таблица 35 – Данные суточного мониторирования артериального давления в зависимости от формирования задержки роста плода , Me (Q1; Q3)

Показатель	ЗРП− (n=143)	ЗРП+ (n=42)
Суточная ЧСС, уд/мин	80,3 (73,4; 89,8)	82,2 (75,3; 90,6)
Среднее САДд, мм рт.ст.	127,6 (122,9; 134,6)	131,5 (124,5; 139,1)
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	75,3 (73,0; 82,1)	83,0 (75,8; 89,8)*
Среднее САДн, мм рт.ст.	120,1 (116,8; 125,8)	122,8 (120,3; 129,9)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	66,0 (52,1; 70,4)	69,8 (60,2; 78,9)*
СНС САД, %	14,8 (11,7; 20,1)	12,1 (8,5; 17,0)*
СНС ДАД, %	13,0 (9,1; 17,1)	11,8 (8,6; 15,2)
Суточный ИВ САД, %	20,1 (13,6; 36,8)	23,6 (17,3; 40,1)
Суточный ИВ ДАД, %	16,1 (9,2; 24,0)	20,8 (10,8; 30,4)*
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	12,2 (7,8; 14,1)	13,1 (8,8; 15,0)
Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	11,0 (6,3; 12,0)	11,4 (7,1; 12,3)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	11,2 (5,9; 13,1)	11,6 (5,7; 13,5)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	10,7 (6,1; 11,9)	11,1 (6,5; 12,4)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	39,4 (37,6; 43,4)	41,6 (38,2; 44,7)
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	11,2 (6,9; 12,7)	12,2 (8,5; 16,8)
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	9,1 (5,7; 10,8)	9,7 (6,3; 11,4)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна-Уитни)

В таблице 35 представлены результаты проведенного анализа 24 – часовых ритмограмм АД у женщин с ХАГ, полученные в 14-20 недель беременности в зависимости от осложнения гестации задержкой роста плода.

Установлено, что более высокие средние значения ДАД днем (p=0,039) и в ночные часы (p=0,020) на фоне снижения циркадного перепада день - ночь по САД (p=0,017) характеризовали беременных группы ЗРП+ в ходе сравнительного анализа по аналогичным показателям с группой ЗРП− (таблица 35).

Вместе с тем, по относительному суточному превышению критических значений для ДАД пациентки с ХАГ группы ЗРП+ превосходили данные беременных в группе ЗРП− (p=0,028).

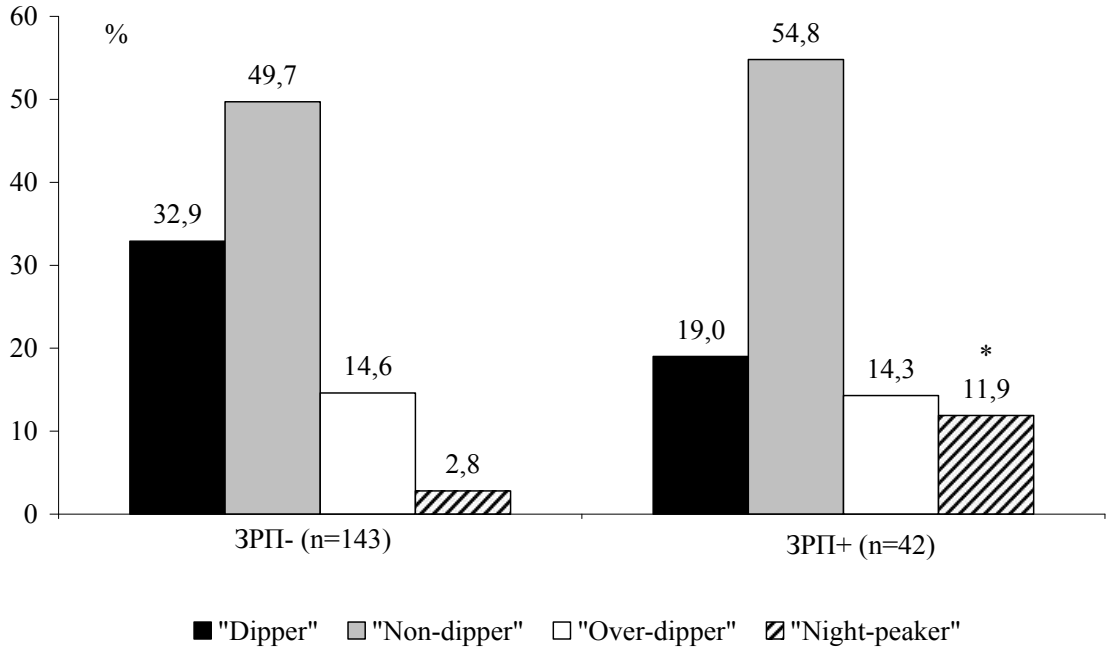

Рисунок 6. Частота типов суточных кривых АД в группах;

Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

Тип 24-часовой ритмограммы АД «Night-peaker» ассоциировался с развитием задержки роста плода у пациенток с хронической формой артериальной гипертензии (χ^2=4,02, p=0,046) (рисунок 6). Относительно распределения других патологических вариантов кривых СПАД различий между группой ЗРП− и группой ЗРП+ не установлено.

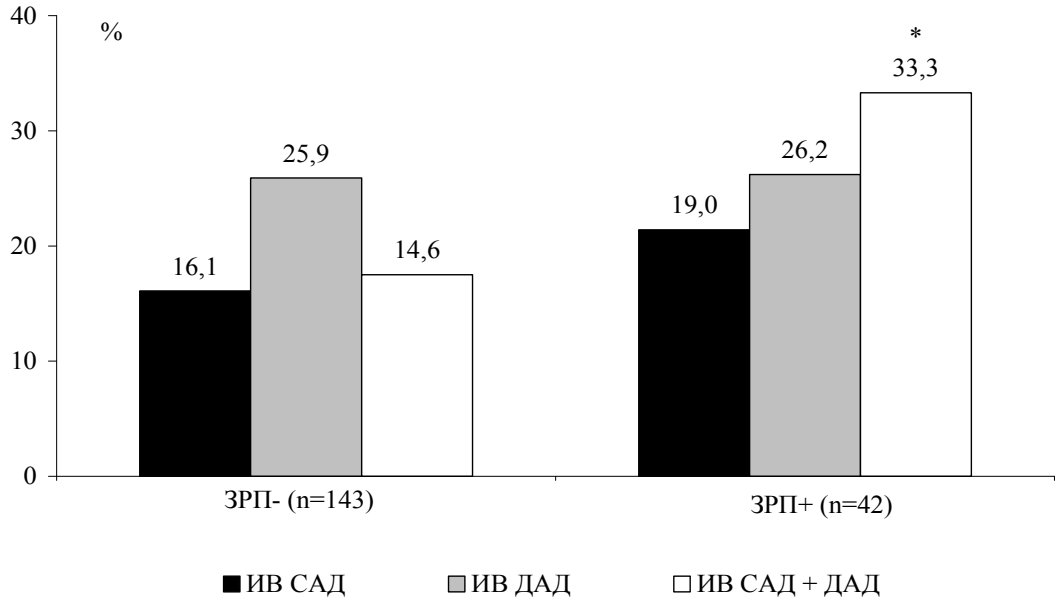

Рисунок 7. Частота патологических индексов времени АД в группах;
Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

Суммарная частота патологических ИВ в группе ЗРП+ критически выше, чем в группе без этого осложнения гестации, 80,9% против 59,4% (χ^2=5,64, p=0,018). В свою очередь сочетание патологических ИВ (САД + ДАД) у беременных с ХАГ ассоциировалось с развитием ЗР плода (χ^2=3,99, p=0,046) (рисунок 7).

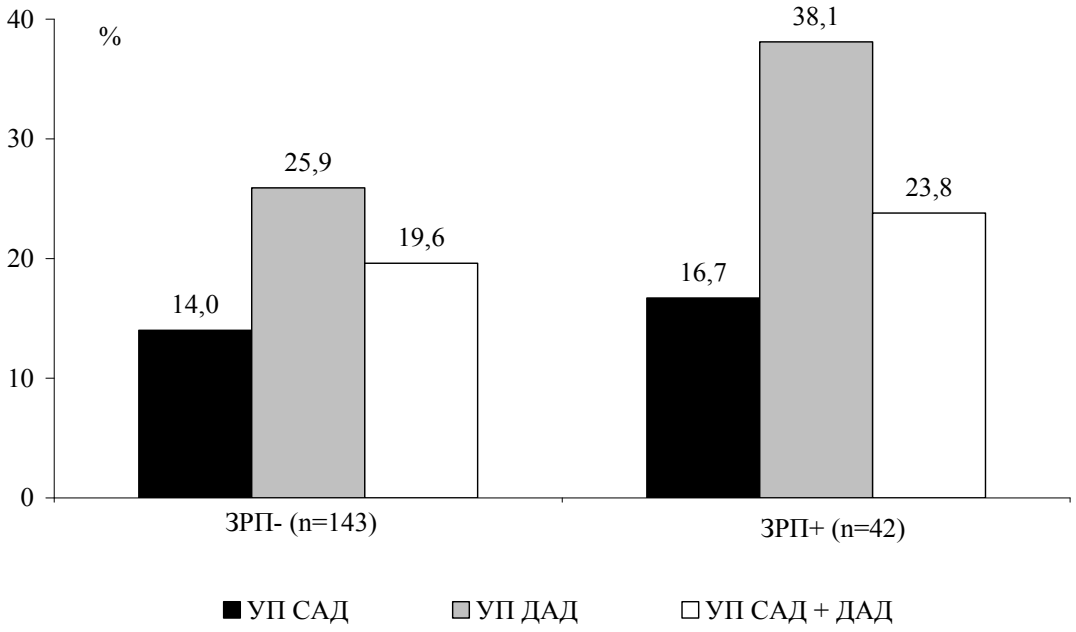

Рисунок 8. Частота патологической скорости утреннего подъема АД в группах;
Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

Для группы ЗРП− была характерна значимо меньшая частота суммы патологических типов УП АД при сравнении с группой ЗРП+ (59,4% против 78,6%, χ^2=4,34, p=0,038) (рисунок 8). Значимых различий по структуре патологических типов УП АД между группами не получено.

Таблица 36 – Допплерометрическая оценка кровотока в 18-20 недель гестации в зависимости от формирования задержки роста плода, Me (Q1; Q3)

Показатель	ЗРП− (n=143)	ЗРП+ (n=42)
ИР правой маточной артерии	0,50 (0,47; 0,54)	0,60 (0,57; 0,66)*
ИР левой маточной артерии	0,51 (0,48; 0,56)	0,62 (0,58; 0,68)*
ИР артерии пуповины	0,65 (0,61; 0,68)	0,73 (0,70; 0,79)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна-Уитни)

По данным допплерометрии сосудов кровоток в артериях матки для группы ЗРП+ характеризовался значимо более высокими показателями ИР (таблица 36), чем таковой определялся в группе ЗРП− для правой (p=0,022) и левой (p=0,029) артерии.

3.3.2. Модель индивидуального прогноза задержки роста плода

С помощью алгоритма forward stepwise для пошагового бинарного логистического регрессионного анализа, разработана персонифицированная модель для оценки риска задержки роста плода у беременных с ХАГ.

Независимые переменные - клинико-генетические признаки, описывающие группы ЗРП− и ЗРП+. Зависимая переменная в алгоритме: задержка роста плода отсутствует – «1», имеются признаки задержки роста плода – «0».

Таблица 37 - Данные уравнения бинарной логистической регрессии для индивидуального прогноза задержки роста плода

Предикторы	B	SE	Wald	p	Exp (B)
Константа (B0)	-0,232	0,279	0,689	0,406	0,793
Генотипы полиморфизма +896A/G гена *TLR4* (B1)	0,145	0,044	5,425	0,024	2,273
СНС САД (B2)	-1,901	0,743	3,800	0,049	0,237
Патологический ИВ САД+ДАД (B3)	2,561	0,855	3,712	0,030	1,248
ИР маточной артерии (B4)	2,178	1,105	2,885	0,049	4,826

Примечание: SE – стандартная ошибка

Пошаговый анализ выделил 4 значимых предиктора, включенных в итоговую модель индивидуального прогноза анализируемого события:

1. Генотипы полиморфизма +896A/G гена *TLR4*, ассоциированные с риском задержки роста плода;
2. Степень ночного снижения САД в 14-20 недель беременности;
3. Сочетанный патологический ИВ САД+ДАД в 14-20 недель беременности
4. ИР маточной артерии на стороне плацентации.

Рассчитаны коэффициенты, описывающие вклад предикторов при использовании полученной модели (B1 – B4) (таблица 37).

Итоговое уравнение для анализа персонифицированной оценки риска задержки роста плода у беременных с хроническим повышением АД:

p (ЗРП) = $1/1+e^{Z}$, где p (ЗРП) – это значение вероятности формирование задержки роста плода; e – основание натуральных логарифмов; значение показателя z рассчитывается с использованием уравнения:

z = 0,145* X1 - 1,901 * X2 + 2,561 * X3 + 2,178 * X4 – 0,232, где

X1 - Генотипы AG+GG – «1»; генотип AA – «2» полиморфизма +896A/G гена *TLR4*;

X2 – Степень ночного снижения САД в 14-20 недель гестации, %;

X3 – Патологический ИВ САД + ДАД в 14-20 недель гестации: да – «1»; нет – «2».

X4 – ИР маточной артерии на стороне плацентации, значения.

Значение p (ЗРП) ≥0,494 определяет пациентку с ХАГ как относящуюся к категории высокого риска по задержке роста плода. В свою очередь значение p (ЗРП) <0,494 дает персонифицированную оценку риску задержки роста плода как низкому для беременных с хронической формой артериальной гипертензии.

По данным ROC анализа проведена оценки качества модели для индивидуальной оценки риска задержки роста плода. AUC = 0,804, 95 % асимптотический ДИ (0,738-0,860) (Z=8,04, p=0,0002), что соответствует качеству модели как «очень хорошему» (рисунок 9).

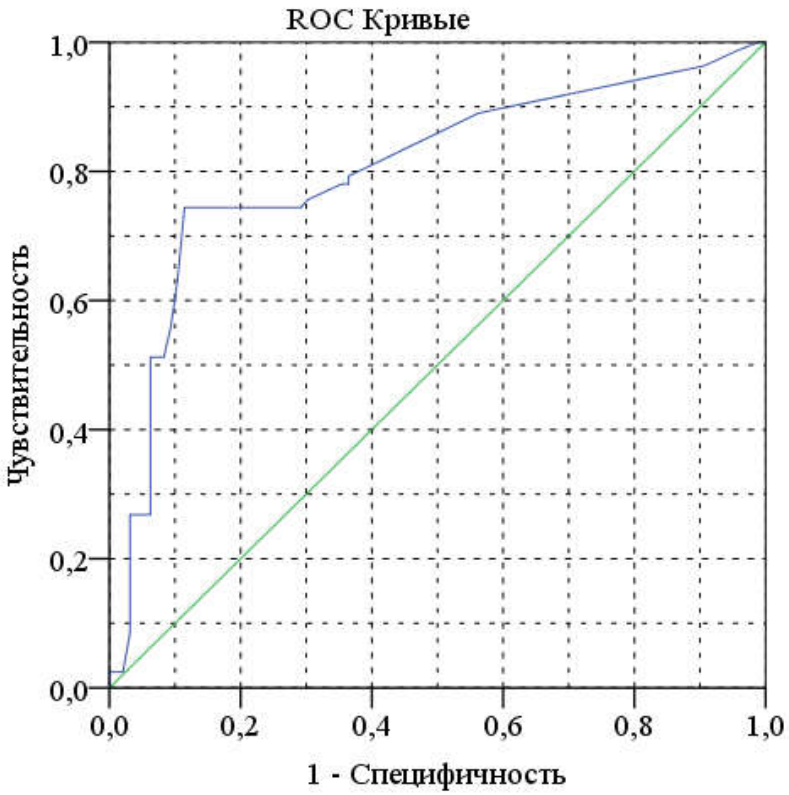

Рисунок 9. Данные ROC анализа при оценке качества модели индивидуальной оценки риска задержки роста плода

Таблица 38 – Тестовые характеристики модели для индивидуальной оценки риска задержки роста плода

Критерии	Значения	95% ДИ
Чувствительность	74,32	63,64 - 83,41
Специфичность	88,54	80,45 - 94,17
Отношение правдоподобия положительного результата	6,49	5,61 - 7,56
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,29	0,17 - 0,62
Прогностическая ценность положительного результата	84,71	74,32 - 92,17
Прогностическая ценность отрицательного результата	80,23	71,31 - 87,34

Даны итоговые характеристики относительно тестовых свойств разработанной модели (таблица 38).

3.4. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Выделена группа из 87 беременных с ХАГ, достигших целевого уровня АД при лечении антигипертензивными препаратами (ХАГ+) и группа из 98 пациенток с недостаточным уровнем контроля показателей АД (ХАГ−).

Таблица 39 – Клиническая характеристика наблюдений в зависимости от достижения целевого уровня артериального давления, (n (%), M±SD, Me (Q1; Q3))

Признак	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)
Возраст пациенток, лет	28,6 (23,8; 38,1)	29,5 (25,3; 39,7)
Наследственность по АГ	39 (44,8%)	65 (66,3%)*
Продолжительность ХАГ, лет	3,9±0,7	4,4±1,1
Первородящие	35 (40,2%)	34 (34,7%)
Повторнородящие	52 (59,8%)	64 (65,3%)
Заболевания почек	18 (20,6%)	22 (22,4%)
АГ в предыдущую беременность	12 (13,8%)	27 (27,5%)*

Продолжение таблицы 39

Индекс массы тела, кг/м^2	30,4±2,9	31,2±3,7
ПОНРП	1 (1,1%)	4 (4,1%)
Присоединение преэклампсии	8 (9,3%)	26 (27,8%)*
Срок родоразрешения, недель	38,6±1,8	37,0±1,2
Естественные роды	53 (61,0%)	44 (44,9%)*
Кесарево сечение	34 (39,0%)	54 (55,1%)*
Досрочное родоразрешение	7 (8,0%)	19 (19,4%)*
Вес новорожденных, г	3278,8 (2511,7; 3584,3)	2635,2 (2243,5; 3032,8)
Асфиксия новорожденных	9 (10,3%)	21 (21,4%)
Замедленный рост плода	11 (12,6%)	25 (25,5%)*
Церебральные нарушения	20 (23,0%)	39 (39,8%)*
Перинатальные инфекции	7 (8,0%)	16 (16,3%)

Примечания: * - различия между группами значимы (тест χ^2, тест Манна - Уитни и тест Стьюдента)

Среди беременных, недостигших целевого АД, у родственников первой линии значимо чаще отмечалась артериальная гипертензия, чем в группе ХАГ+ (χ^2=7,20, p=0,008), что явилось фактором неэффективной антигипертензивной терапии ХАГ при настоящей гестации с относительным риском (ОР) 1,55 95% ДИ (1,10-2,18) (таблица 39). Отсутствие положительного результата антигипертензивной терапии у пациенток с ХАГ ассоциировано с артериальной гипертензией в предыдущую беременность (χ^2=4,30, p=0,038). Этот фактор обладает ОР=1,42 95% ДИ (1,05–1,91).

Не достигнув целевых значений АД, пациентки с ХАГ характеризовались значимо большей частотой ПЭ, досрочного родоразрешения и родов кесаревым сечением (χ^2=5,96, p=0,015; χ^2=4,44, p=0,036 и χ^2=4,48, p=0,035 соответственно). Среди новорожденных у матерей в группе ХАГ− чаще отмечался замедленный рост и церебральные нарушения, чем в группе ХАГ+ (χ^2=4,00, p=0,046; χ^2=4,05, p=0,045).

Таблица 40 – Распределение пациенток в зависимости от назначенных им антигипертензивных препаратов, n (%)

Препарат	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)
Метилдопа	37 (42,5%)	44 (44,9%)
β - адреноблокаторы	38 (43,7%)	28 (28,6%)
Антагонисты кальция	2 (2,3%)	0
Метилдопа + β - адреноблокаторы	10 (11,5%)	23 (23,5%)*
Метилдопа + антагонисты кальция	0	3 (3,1%)

Примечания: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

Пациентки из группы ХАГ+ по частоте получаемых антигипертензивных препаратов (β – адреноблокаторы или метилдопа) значимо не отличались от беременных с недостаточным уровнем контроля показателей АД на фоне терапии (таблица 40). В свою очередь необходимость назначения комбинации антигипертензивных препаратов (метилдопа + β – адреноблокаторы) была характерной особенностью группы ХАГ− (χ^2=5,72, p=0,017).

3.4.1. Клинико-генетические ассоциации и оценка эффективности антигипертензивной терапии

Исследованы молекулярно-генетические ассоциации с эффективностью терапии антигипертензивными средствами у беременных с ХАГ. Выборка «контроли» - 87 беременные (группа ХАГ+), «случаи» - 98 пациенток (группа ХАГ−).

Тестирование на соответствие Х-ВР распределение генотипов сайтов BsmI (B/b) и FokI (F/f) гена *VDR* согласовывалось с этим законом. Так для полиморфизмов BsmI (B/b) и FokI (F/f) гена *VDR* в группе «контролей» χ^2=2,17 (p=0,11), и χ2=0,11 (p=0,88), для «случаев» - χ2=0,56, (p=0,45) и χ2=2,13, (p=0,38) соответственно.

Частотный анализ распределения вариантов в полиморфных сайтах BsmI (B/b) и FokI (F/f) гена *VDR* между группами ХАГ+ и ХАГ− указывает, что значи-

мо по этим признакам группы не различаются, а значит, указанные генетические маркеры на клиническую эффективность терапии антигипертензивными средствами у беременных с ХАГ не влияют (таблица 41).

Таблица 41 - Полиморфизмы гена *VDR* и эффективность гипотензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)	χ2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм BsmI (B/b) гена рецептора витамина D *(VDR)*				
Генотип BB	12 (13,8%)	14 (14,3%)	0,33 (0,85)	1,04 (0,45-2,39)
Генотип Bb	40 (46,0%)	41 (41,8%)		0,85 (0,47-1,51)
Генотип bb	35 (40,2%)	43 (43,9%)		1,16 (0,65-2,09)
Аллель B	0,368	0,352	0,10 (0,75)	0,93 (0,61-1,43)
Аллель b	0,632	0,648		1,07 (0,70-1,64)
Полиморфизм FokI (F/f) гена рецептора витамина D *(VDR)*				
Генотип FF	36 (40,9%)	29 (29,9%)	2,86 (0,24)	0,62 (0,34-1,13)
Генотип Ff	38 (43,2%)	46 (47,4%)		1,19 (0,66-2,12)
Генотип ff	14 (15,9%)	22 (22,7%)		1,55 (0,74-3,26)
Аллель F	0,625	0,536	2,99 (0,08)	0,69 (0,46-1,05)
Аллель f	0,375	0,464		1,44 (0,95-2,19)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Генотипы полиморфных вариантов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*, а так же C825T гена *GNB3* распределялись в выборках согласно Х-ВР. В группе ХАГ+ («контролей») для указанных локусов генов χ^2=0,23 (p=0,44), χ2=1,95 (p=0,47) и χ2=0,46 (p=0,87) соответственно. В группе ХАГ− («случаи») значения составили - χ2=0,11 (p=0,62), χ2=2,05 (p=0,13) и χ2=0,41 (p=0,88) соответственно.

Анализ распределения встречаемости генетических маркеров в локусах Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* в группах женщин с ХАГ указывает на отсутствие влияния этих молекулярных вариантов генов на уровень контроля АД при получении антигипертензивных средств (таблица 42).

Таблица 42 – Сайты генов *ADRB1*, *GNB3* и эффективность гипотензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)	χ2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм Arg389Gly гена бета – 1 адренорецептора *(ADRB1)*				
Генотип Arg/Arg	50 (57,5%)	57 (58,1%)	2,35 (0,31)	1,03 (0,57–1,85)
Генотип Arg/Gly	30 (34,5%)	38 (38,8%)		1,20 (0,66–2,19)
Генотип Gly/Gly	7 (8,0%)	3 (3,1%)		0,36 (0,09–1,14)
Аллель Arg	0,747	0,776	0,41 (0,52)	1,17 (0,72–1,89)
Аллель Gly	0,253	0,224		0,86 (0,53–1,38)
Полиморфизм Ser49Gly гена бета – 1 адренорецептора *(ADRB1)*				
Генотип Ser/Ser	69 (79,3%)	84 (85,7%)	1,35 (0,51)	1,32 (0,53–3,29)
Генотип Ser/Gly	15 (17,2%)	12 (12,2%)		0,76 (0,29–2,02)
Генотип Gly/Gly	3 (3,4%)	2 (2,1%)		0,79 (0,09–7,29)
Аллель Ser	0,879	0,918	1,56 (0,21)	1,54 (0,78–3,06)
Аллель Gly	0,121	0,082		0,65 (0,33–1,28)
Полиморфизм C825T гена бета-3 субъединица белка G *(GNB3)*				
Генотип CC	57 (65,5%)	49 (50,0%)	4,57 (0,10)	0,53 (0,29–0,95)
Генотип CT	25 (28,7%)	40 (40,8%)		1,71 (0,92–3,16)
Генотип TT	5 (5,7%)	9 (9,2%)		1,66 (0,53–5,15)
Аллель C	0,799	0,704	4,40 (0,04)	0,60 (0,37–0,97)
Аллель T	0,201	0,296		1,67 (1,03–2,70)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Локус C825T гена *GNB3* оказывает влияние на уровень контроля АД при гипотензивной терапии среди беременных с ХАГ. Так среди женщин в группе контролируемой артериальной гипертензии значимо больше носителей генотипа CC и аллеля C этого локуса, что указывает на их маркерные свойства в отношении прогноза достаточного снижения АД (ОШ=0,53 и 0,60 соответственно).

Таблица 43 – Доминантная модель по локусу C825T гена *GNB3* и эффективность гипотензивной терапии при хронической артериальной гипертензии

Генотипы	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)	χ2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Генотип CC	0,655	0,500	4,54 (0,03)	0,53 (0,29–0,95)
Генотип CT+TT	0,345	0,500		1,90 (1,05–3,44)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Среди беременных с неконтролируемой ХАГ значимо чаще встречались обладатели минорного аллеля T, а также комбинации генотипов CT+TT полиморфного сайта C825T гена *GNB3*, что в свою очередь ассоциировалось с повышенным риском неэффективной гипотензивной терапии во время гестации в 1,67 и 1,90 раз соответственно (таблица 43).

Таблица 44 – Локусы генов *TLR4*, *CYP11B2* и *ADD1* и эффективность гипотензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Генотипы и аллели	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Полиморфизм -344T/C гена альдостеронсинтазы *(CYP11B2)*				
Генотип TT	30 (34,5%)	44 (44,9%)	4,77 (0,09) / 4,09 (0,04)	1,55 (0,85–2,81)
Генотип TC	40 (46,0%)	45 (45,9%)		1,00 (0,56–1,78)
Генотип CC	17 (19,5%)	9 (9,2%)		0,42 (0,18–0,99)
Генотип TT+TC	70 (80,5%)	89 (90,8%)		2,40 (1,01–5,71)
Аллель T	0,575	0,679	4,26 (0,04)	1,56 (1,02–2,39)
Аллель C	0,425	0,321		0,64 (0,42–0,98)
Полиморфизм G460W гена аддуцина 1 *(ADD1)*				
Генотип GG	78 (89,7%)	75 (76,5%)	5,88 (0,05)	0,38 (0,16–0,87)
Генотип GW	9 (10,3%)	22 (22,4%)		2,51 (1,09–5,80)
Генотип WW	0	1 (1,1%)		2,69 (0,11-66,96)
Аллель G	0,903	0,881	5,68 (0,02)	0,39 (0,18–0,87)
Аллель W	0,097	0,119		2,56 (1,15–5,67)

Продолжение таблицы 44

Полиморфизм +896A/G гена толл-подобный рецептор 4 *(TLR4)*				
Генотип AA	60 (69,0%)	75 (76,5%)	2,33 (0,31)	0,46 (0,22-0,96)
Генотип AG	22 (25,3%)	21 (21,4%)		1,89 (0,88-4,07)
Генотип GG	5 (5,7%)	2 (2,1%)		2,50 (0,54-11,65)
Аллель A	0,816	0,872	2,25 (0,13)	1,54 (0,87-2,72)
Аллель G	0,184	0,128		0,65 (0,37-1,15)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Распределение генотипов полиморфизмов +896A/G гена *TLR4*, -344T/C гена *CYP11B2* и G460W гена *ADD1* находилось в соответствии закону Х-ВР. Данные группы «контроля»: χ^2=2,14 (p=0,37); χ^2=0,31 (p=0,58); χ^2=0,85 (p=0,73) и группы «случаев»: χ^2=0,12 (p=0,45); χ^2=0,27 (p=0,60); χ^2=1,14 (p=0,26) для анализируемых сайтов генов *TLR4*, *CYP11B2* и *ADD1* соответственно.

Пациентки из группы ХАГ+ отличались значимо большим числом носителей генотипа CC и аллеля C локуса -344T/C гена *CYP11B2* (ОШ=0,42 и 0,64), что может являться генетическим фактором контролируемого течения ХАГ (таблица 44). Однако при расчете доминантной модели, генотипы TT+TC этого полиморфизма ассоциированы с увеличением в 2,4 раза риска недостаточного контроля АД. Беременные группы ХАГ− отличались значимо меньшей частотой вариантного генотипа GG локуса G460W гена *ADD1*, чем пациентки группы ХАГ+, что указывает на защитные свойства этого маркера в отношении неэффективности лечения гипотензивными средствами (ОШ=0,38).

С другой стороны отнесение беременных с ХАГ к гетерозиготам по этому локусу увеличивает в 2,51 раза риск недостаточного контроля АД. Частота генотипов и аллелей по сайту +896A/G гена *TLR4* между группами ХАГ+ и ХАГ− значимо различий не имела.

Таблица 45 – Доминантная модель сайта G460W гена *ADD1* и эффективность антигипертензивной терапии при хронической артериальной гипертензии

Генотипы	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)	χ2 (p)	ОШ (95% ДИ)
Генотип GG	0,897	0,765	5,55 (0,02)	0,38 (0,16–0,87)
Генотип GW+WW	0,103	0,235		2,66 (1,16–6,12)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Выявлена значимое повышение частоты генотипов GW+WW локуса G460W гена *ADD1* в группе ХАГ−, что определяет эти варианты как рисковые (выше в 2,66 раз) в отношении недостаточного контроля АД при ХАГ (таблица 45).

Проведено исследование ВРС в 14-20 недель с ретроспективным сравнением групп в зависимости от контролируемости течения ХАГ.

Таблица 46 – Вариабельность ритма сердца у беременных в зависимости от контроля артериального давления, Me (Q1; Q3), абс. (%)

Показатель	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)
nHF_L, н.е.	81,6 (62,4; 91,2)	78,5 (60,9; 87,2)
nHF_S, н.е.	74,2 (58,9; 86,2)	70,1 (49,4; 81,0)*
nLF_L, н.е.	38,1 (23,8; 44,1)	40,4 (29,9; 48,7)
nLF_S, н.е.	43,9 (24,5; 45,9)	44,6 (25,9; 50,3)
LF/HF_L	1,3 (1,1; 1,6)	1,2 (0,9; 1,5)
LF/HF_S	1,5 (1,2; 2,1)	1,5 (1,1; 1,9)
HF%, %	-13,2 (-9,1; -19,9)	-10,4 (-6,4; -14,8)*
LF%, %	4,8 (3,7; 10,0)	4,6 (2,8; 9,7)
LF/HF%, %	9,8 (6,5; 12,1)	10,2 (6,8; 12,5)
Прямой результат теста	78 (89,6%)	77 (78,6%)*
Обратный результат теста	9 (10,4%)	21 (21,4%)*

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна-Уитни тест χ^2), н. е. – нормализованные единицы

Беременные с недостаточным контролем АД характеризовались значимо более низким значением вагусной составляющей спектра в положении на спине (p=0,038) на фоне более низкой вегетативной реактивностью в диапазоне парасимпатических модуляций (p=0,042), чем у пациенток с контролируемой ХАГ (таблица 46).

Пропорция прямой - обратный показатель кардиорефлекторного теста в группе ХАГ− смещена в сторону последнего компонента, чем значимо отличается от данных группы ХАГ+ (χ^2=4,16, p=0,042).

Таблица 47 – Данные суточного мониторирования артериального давления в зависимости от контроля артериального давления, Me (Q1; Q3)

Показатель	ХАГ+ (n=87)	ХАГ− (n=98)
Суточная ЧСС, уд/мин	79,1 (71,4; 88,5)	84,8 (75,7; 92,6)
Среднее САДд, мм рт.ст.	126,3 (121,5; 130,3)	133,2 (129,0; 142,1)*
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	75,2 (72,8; 79,3)	82,1 (75,6; 91,3)*
Среднее САДн, мм рт.ст.	119,0 (116,5; 124,0)	122,7 (120,5; 129,8)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	67,7 (52,6; 72,6)	68,0 (59,2; 78,2)
СНС САД, %	14,6 (10,7; 20,2)	12,4 (8,8; 17,1)*
СНС ДАД, %	13,2 (9,7; 17,2)	11,0 (8,1; 14,7)
Суточный ИВ САД, %	19,2 (12,5; 36,2)	30,6 (19,7; 52,9)*
Суточный ИВ ДАД, %	15,4 (8,9; 23,2)	21,1 (9,7; 32,5)*
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	11,8 (7,4; 13,0)	14,8 (8,8; 15,9)*
Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	11,2 (6,5; 12,1)	12,4 (9,1; 13,3)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	10,9 (5,8; 12,7)	12,6 (6,7; 14,8)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	10,1 (5,2; 11,4)	11,0 (6,1; 12,2)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	38,6 (37,6; 43,2)	42,2 (38,2; 45,8)
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	10,1 (6,7; 12,1)	14,2 (8,9; 18,9)*
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	8,9 (4,9; 10;1)	10,1 (7,1; 11,9)

Примечание: * - различия между группами значимы (тест Манна-Уитни)

В таблице 47 представлены результаты СМАД пациенток с ХАГ, полученные в 14-20 недель беременности в зависимости уровня контроля течения ХАГ. Пациентки группы ХАГ− демонстрировали значимо большие средние показатели САД (p=0,027) и ДАД (p=0,035) в дневные часы, но менее выраженным циркадным показателем по САД (p=0,043), чем беременные, достигшие целевых критериев АД.

Кроме того, суточные ИВ по САД (p=0,018) и ДАД (p=0,045) у беременных с неконтролируемой ХАГ превосходили аналогичные показатели пациенток с достаточным эффектом гипотензивной терапии. Уровень вариабельности САД днем в группе ХАГ− был значимо выше, чем у беременных, чья гипотензивная терапия была эффективной (p=0,026).

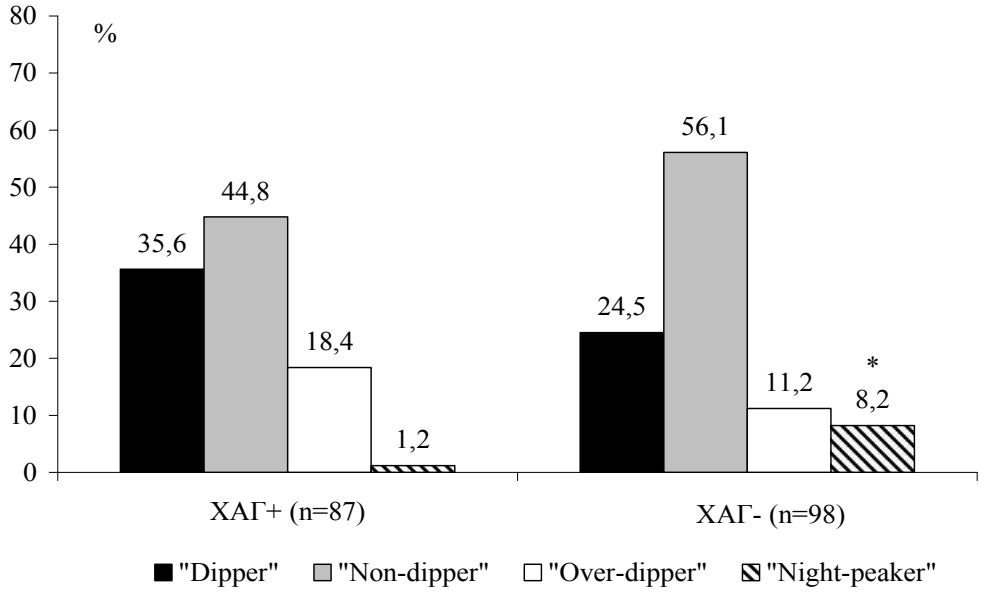

Рисунок 10. Частота типов суточных кривых АД в группах;
Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

Пропорция типов суточных кривых АД «Dipper» – «Non-dipper» смещалась в сторону последнего для группы ХАГ−, но значимости различий с группой ХАГ+ не достигнуто. Однако тип кривой с повышением ночного АД значимо чаще отмечен в группе с недостаточным контролем АД (χ^2=4,89, p=0,027) (рисунок 10).

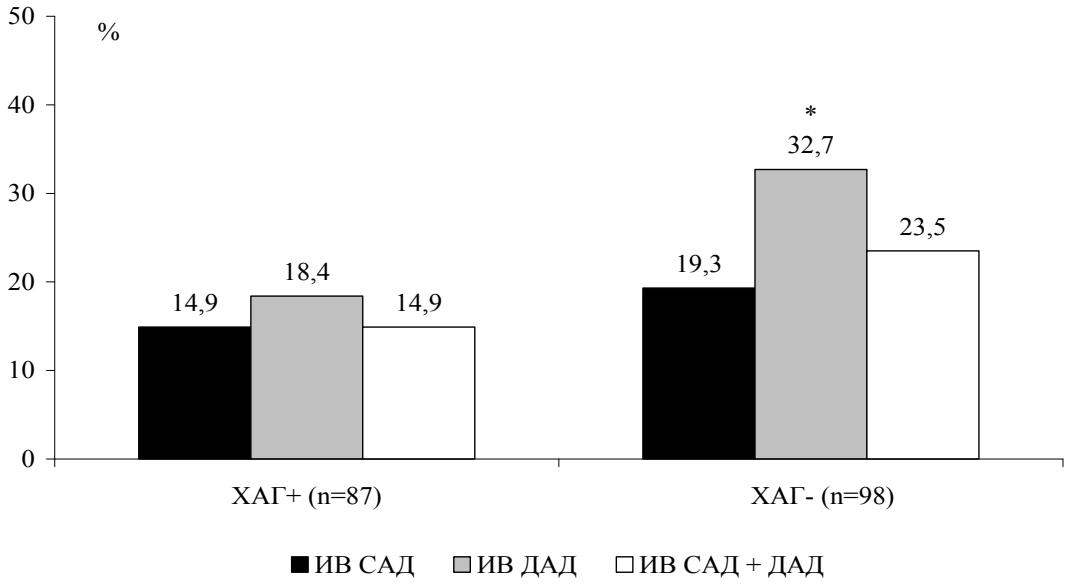

Рисунок 11. Частота патологических индексов времени АД в группах;
Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

Общее количество пациенток с патологическим ИВ в группе эффективной гипотензивной терапии было значимо меньше, чем в группе ХАГ− (48,3% против 75,5%; χ^2=15,10, p<0,001). Кроме того, как показано на рисунке 11, для беременных с недостаточным контролем АД был чаще характерен повышенный ИВ для ДАД, чем для пациенток в группе ХАГ+ (χ^2=4,16, p=0,042).

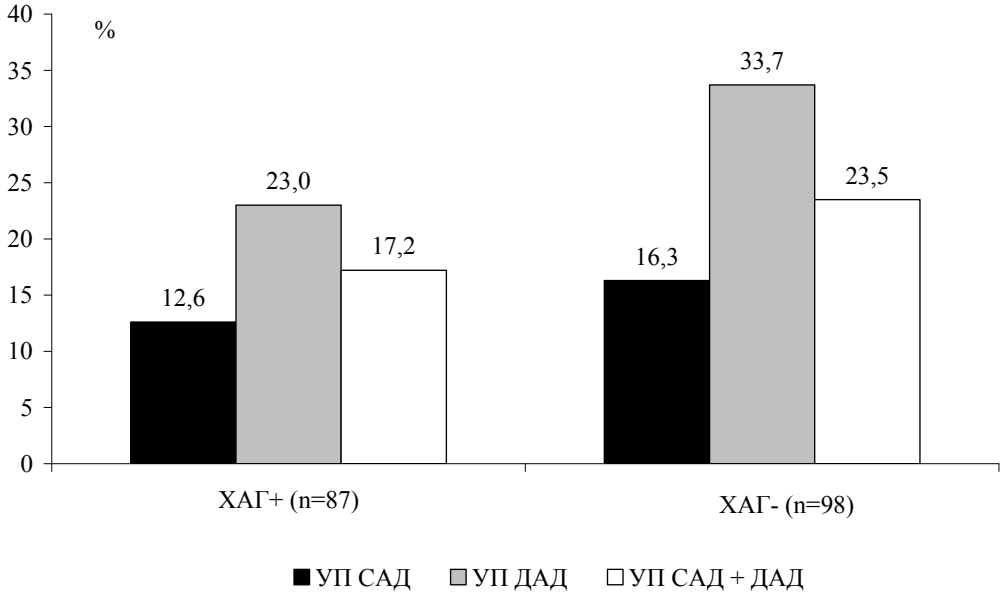

Рисунок 12. Частота патологической скорости утреннего подъема АД в группах;
Примечание: * - различия между группами значимы (тест χ^2)

Превышение скорости УП АД всех вариантов отмечалось у 46 (52,9%) беременных группы ХАГ+, что было значимо реже, чем у пациенток, недостигших целевых показателей АД - 72 (73,5%) (χ^2=7,59, p=0,006). Однако значимых различий по вариантам скорости УП АД между представляемыми группами не установлено (рисунок 12).

3.4.2. Модель индивидуального прогноза эффективности антигипертензивной терапии

С помощью метода пошаговой бинарной логистической регрессии (алгоритм forward stepwise), используя в качестве независимых переменных клинико-генетические признаки, характеризующие группу ХАГ+ и ХАГ−, разработана модель оценки персонификации прогностических критериев достаточной контролируемости течения ХАГ при гипотензивном лечении во время беременности.

Дихотомическая зависимая переменная определялась как достаточность контроля уровня АД – «1» или его недостаточный контроль АД – «0» на фоне лечения. Пошаговый анализ выделил 4 значимых предиктора, включенных в итоговую модель индивидуального прогноза анализируемого события:

1. Наследственность по АГ;
2. Среднее САД днем в 14-20 недель гестации;
3. Патологический ИВ любого типа, в 14-20 недель гестации;
4. Скорость УП САД в 14-20 недель гестации.

В таблице 48 приведены данные уравнения логистической регрессии при расчете персонифицированной модели прогноза эффективности гипотензивной терапии у беременных с ХАГ. Коэффициенты регрессии B (B1 – B4) используются в модели.

Таблица 48 - Данные уравнения бинарной логистической регрессии для индивидуального прогноза эффективности антигипертензивной терапии

Предикторы	B	SE	Wald	p	Exp (B)
Константа (B0)	-2,868	2,751	0,816	0,346	0,081
Наследственность по АГ (B1)	2,401	0,812	6,102	0,018	1,554
Среднее САД днем (B2)	-3,421	1,714	5,388	0,029	0,087
Патологический ИВ (B3)	0,614	0,102	4,371	0,028	1,067
Скорость УП САД (B4)	-0,342	0,087	4,412	0,039	0,974

Примечание: SE – стандартная ошибка

Итоговое уравнение для расчета индивидуальной оценки уровня контроля АД у беременных с ХАГ при получении гипотензивных лекарственных средств:

p (ЭТ) = $1/1+e^{Z}$, где p (ЭТ) – это значение вероятности достижения целевых значений уровня АД; e – основание натуральных логарифмов; значение z рассчитывается в следующем порядке:

z = 2,401* X1 -3,421 * X2 + 0,614 * X3 - 0,342 * X4 -2,868, где

X1 – Наследственность по АГ: отягощена – «1»; не отягощена – «2»;

X2 – Среднее САД днем в 14-20 недель гестации, мм рт. ст.

X3 – Патологический ИВ в 14-20 недель гестации: да – «1»; нет – «2»;

X4 – Скорость УП САД в 14-20 недель гестации, мм рт.ст./ч.

Значение p (ЭТ) ≥0,511 определено как высокое по вероятности эффективности контроля уровня АД на фоне лечения гипотензивными препаратами, а p (ЭТ) <0,511 на низкую вероятность достаточного контроля АД.

С помощью анализа ROC, оценивая уровень качества модели индивидуальной прогноза достижения целевого уровня АД, рассчитана AUC, составившая 0,797 с 95 % асимптотическим ДИ (0,702-0,873) (Z=6,53, p=0,001), что соответствует качеству модели как «хорошему» (рисунок 13).

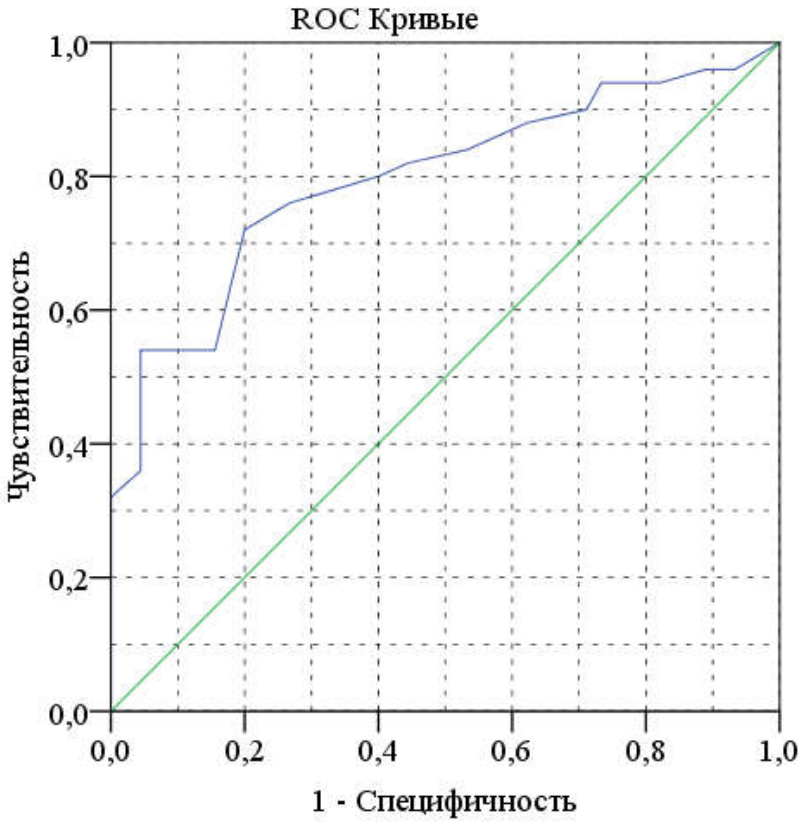

Рисунок 13. Данные ROC анализа при оценке качества модели индивидуального прогноза достижения целевого уровня АД

Таблица 49 – Тестовые характеристики модели для индивидуальной оценки достижения целевого уровня артериального давления

Критерии	Значения	95% ДИ
Чувствительность	72,0	57,51 - 83,82
Специфичность	80,0	65,46- 90,44
Отношение правдоподобия положительного результата	3,60	2,94- 4,53
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,35	0,27- 0,76
Прогностическая ценность положительного результата	80,0	65,42 - 90,43
Прогностическая ценность отрицательного результата	72,0	57,55 - 83,81

В таблице 49 даны характеристики, описывающие тестовые свойства представленной модели.

3.5. Фармакогенетические аспекты действия бисопролола у беременных с хронической артериальной гипертензией

Проведен анализ клинико-функциональных характеристик беременных с ХАГ в зависимости от получения антигипертензивной терапии. Для этого было сформировано две группы пациенток. В группе ХАГ1 находились 67 пациенток с ХАГ, получавших терапию бисопрололом. В группу ХАГ2 вошли 32 беременных с ХАГ, которые по разным причинам до 27-34 недель гестации не получали антигипертензивную терапию до поступления в клинику. Пациентки из группы ХАГ2 были обследованы до начала лечения. Лечение бисопрололом проводилось в виде монотерапии. К критериям исключения, описанным для общей выборки, добавлено: необходимость замены препарата или назначения комбинированной гипотензивной терапии, непереносимость компонентов препарата.

Таблица 50 - Характеристика пациенток с ХАГ в зависимости от терапии бисопрололом, (n (%), Me (Q1; Q3))

Признак	Группа ХАГ1 (n=67)	Группа ХАГ2 (n=30)
Возраст, лет	28,7 (26,4; 34,9)	27,8 (26,9; 37,1)
Индекс массы тела, кг/м^2	29,4 (27,2; 30,8)	30,8 (29,6; 31,5)
Срок родов, недель	38,9 (36,9; 40,2)	37,1 (35,1; 38,5)
Присоединение преэклампсии	7 (10,4%)	5 (16,7%)
Задержка роста плода	8 (11,9%)	5 (16,7%)
Вес новорожденных, г	3140,6 (2570,5; 3390,6)	2590,9 (2240,5; 3117,9)
Асфиксия новорожденных	4 (6,0%)	5 (16,7%)

Примечание: * - различия между группой ХАГ1 и ХАГ2 значимы (тест χ^2, точный критерий Фишера, тест Манна-Уитни)

Представлены результаты сравнительного анализа клинических характеристик пациенток в группах ХАГ1 и ХАГ2 (таблица 50).

Частота присоединение ПЭ, формирование задержки роста плода и асфиксии новорожденных была выше в группе ХАГ2, чем у пациенток, получавших бисопролол, однако значимости различий результатов не достигнута. Масса тела новорожденных в группе ХАГ2 была ниже таковой в группе пациенток, получавших лечение бисопрололом, однако без критической значимости результатов.

Таблица 51 - Показатели СПАД в зависимости от терапии бисопрололом в 27-34 недели беременности, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа ХАГ1 (n=67)	Группа ХАГ2 (n=30)
Суточная средняя ЧСС, уд/мин	79,9 (76,4; 86,1)	84,6 (80,2; 90,1)
Среднее САДд, мм рт.ст.	125,3 (119,5; 133,7)*	130,3 (125,6; 134,7)
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	73,4 (69,4; 78,4)*	78,2 (71,4; 79,5)
Среднее САДн, мм рт.ст.	117,8 (102,5; 125,3)	122,1 (118,1; 124,2)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	65,8 (56,3; 71,2)	69,1 (63,6; 75,4)
СНС САД, %	11,5 (8,6; 14,7)	8,8 (7,4; 11,5)*
СНС ДАД, %	14,0 (5,8; 14,7)	13,5 (7,3; 17,4)
Суточный ИВ САД, %	19,1 (10,1; 36,2)*	29,1 (18,6; 51,1)
Суточный ИВ ДАД, %	13,5 (9,5; 20,4)*	19,8 (14,7; 27,6)
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	10,8 (8,4; 12,3)*	13,2 (11,5; 15,9)
Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	8,9 (6,8; 10,0)	10,1 (8,4; 12,6)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	10,2 (7,1; 12,5)	11,9 (8,4; 14,8)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	8,8 (6,9; 10,1)	9,8 (7,4; 12,7)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	41,2 (38,1; 45,4)	43,2 (39,6; 48,1)
Скорость УП САД, мм рт.ст. / ч	10,5 (5,3; 14,3)*	14,2 (8,2; 19,4)
Скорость УП ДАД, мм рт.ст. / ч	6,5 (3,8; 9,2)	7,3 (4,2; 10;1)

Примечание: * - различия между группой ХАГ1 и ХАГ2 значимы (тест Манна-Уитни)

Как следует из данных таблицы 51, в суммарной выборке пациенток с ХАГ на фоне лечения бисопрололом уровень средних САД (p=0,021) и ДАД (p=0,032) в

дневное время был значимо ниже, чем в группе женщин с ХАГ, не принимавших гипотензивные препараты до поступления в клинику. Показатели ЧСС имели тенденцию к снижению в группе ХАГ1, однако значимости различий по средним значениям при 24-часовом мониторировании АД при сравнении с данными группы ХАГ2 не установлено. Однако в группе ХАГ1 отмечено значимое увеличение показателя циркадного ритма САД (p=0,030), снижение обоих суточных ИВ (p=0,009 и p=0,012), вариабельности ДАД днем (p=0,039), а также скорости УП САД (p=0,028) относительно этих параметров СПАД в группе ХАГ2.

Таблица 52 - Показатели ВРС в зависимости от терапии бисопрололом в 27-34 недели беременности, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа ХАГ1 (n=67)	Группа ХАГ2 (n=30)
nHF_L, н.е.	47,4 (25,5; 49,8)*	44,2 (32,1; 46,5)
nHF_S, н.е.	38,9 (26,6; 39,4)	35,5 (23,6; 37,3)
nLF_L, н.е.	51,0 (39,9; 55,6)	52,5 (40,5; 57,9)
nLF_S, н.е.	53,2 (40,4; 58,6)	56,2 (43,2; 62,4)
LF/HF_L	2,1 (1,0; 2,2)*	2,4 (1,3; 2,7)
LF/HF_S	2,5 (1,3; 2,7)	2,9 (1,2; 3,7)
HF%, %	-22,4 (-14,4; -25,8)	-18,0 (-12,3; -19,9)
LF%, %	7,2 (5,6; 7,8)	6,6 (4,7; 6,9)
LF/HF%, %	16,5 (10,4; 19,5)	14,2 (9,5; 18,2)

Примечание: * - различия между группой ХАГ1 и ХАГ2 значимы (тест Манна-Уитни), н. е. – нормализованные единицы

У пациенток группы ХАГ1 на фоне приема бисопролола отмечено значимо увеличивался вклад вагусных модуляций в регуляцию ритмом сердца (по показателю nHF_L) (p=0,034), тогда как соотношение LF/HF_L значимо снижалось (p=0,021) по сравнению с аналогичными параметрами в группе беременных ХАГ2 (таблица 52).

3.5.1. Эффекты бисопролола и полиморфный локус Arg389Gly гена *ADRB1*

Группы ХАГ1 и ХАГ2 разделены на подгруппы в зависимости от результатов генотипирования по полиморфному локусу Arg389Gly гена *ADRB1*.

Носителей гомозиготного генотипа Arg/Arg этого сайта было 43 (64,2%) в группе ХАГ1 и 20 (66,7%) в группе ХАГ2. Молекулярные варианты с мутантным аллелем Gly локусу Arg389Gly гена *ADRB1* отмечено у 24 (35,8%) и 10 (33,3%) пациенток соответственно (объединение генотипов с аллелем Gly в одну подгруппу связано с малочисленностью гомозигот Gly/Gly).

Таблица 53 – Показатели СПАД в зависимости от лечения бисопрололом в подгруппах генотипов локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, Me (Q1; Q3)

Показатель	Генотип Arg/Arg		Генотипы Arg/Gly + Gly/Gly	
	Группа ХАГ1 (n=43)	Группа ХАГ2 (n=20)	Группа ХАГ1 (n=24)	Группа ХАГ2 (n=10)
Суточная ЧСС, уд/мин	78,8 (72,0; 89,6)	83,7 (74,9; 92,3)	79,2 (71,1; 88,3)	82,7 (75,5; 91,8)
Среднее САДд, мм рт.ст.	126,7 (119,4; 130,0)*	130,4 (125,6; 133,8)	127,3 (120,5; 130,3)**	131,5 (125,0; 133,4)
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	74,5 (71,8; 77,2)*	76,6 (73,3; 79,7)	74,2 (71,0; 77,3)**	77,1 (72,8; 80,2)
Среднее САДн, мм рт.ст.	117,7 (115,4; 121,3)	120,2 (117,8; 124,5)	118,0 (115,4; 120,1)	119,2 (114,5; 124,8)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	66,1 (46,8; 70,4)	66,7 (51,6; 72,8)	68,0 (42,2; 73,2)	65,7 (39,5; 69,9)
СНС САД, %	12,9 (8,8; 14,4)*	11,0 (7,1; 11,5)	12,4 (8,7; 12,9)**	10,4 (8,1; 11,7)
СНС ДАД, %	14,8 (8,7; 15,4)	11,2 (8,1; 12,2)	13,6 (9,9; 14,5)	11,0 (8,1; 12,2)

Продолжение таблицы 53

Суточный ИВ САД, %	26,1 (13,1; 44,2)*	30,8 (19,6; 54,0)	24,7 (12,8; 38,9)**	32,2 (18,5; 50,2)
Суточный ИВ ДАД, %	12,7 (6,4; 23,3)*	17,1 (7,7; 29,5)	13,4 (7,1; 25,1)**	16,9 (7,3; 30,1)
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	11,2 (7,9; 13,5)*	13,9 (10,9; 15,4)	12,0 (8,5; 14,9)	12,8 (8,7; 15,0)
Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	10,9 (7,7; 13,1)	12,8 (8,2; 13,4)	10,2 (8,2; 14,3)	11,6 (9,5; 12,6)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	11,3 (4,8; 14,5)	11,6 (5,9; 12,4)	10,6 (4,7; 13,3)	11,9 (4,9; 13,7)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	11,0 (5,9; 11,7)	11,1 (6,1; 13,5)	10,5 (5,6; 11,9)	11,7 (6,2; 12,6)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	42,1 (39,0; 44,3)	43,5 (39,6; 47,2)	41,5 (38,2; 44,9)	44,2 (41,2; 48,6)
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	11,0 (6,1; 14,2)*	14,8 (8,1; 19,0)	10,1 (5,4; 13,8)**	14,1 (7,9; 20,4)
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	6,2 (3,5; 9,1)	7,4 (3,9; 11,1)	6,3 (3,8; 9,8)	8,2 (5,1; 11;9)

Примечание: * - значимые различия между группой ХАГ1 и ХАГ2 в подгруппе генотипа Arg/Arg; ** - значимые различия между группой ХАГ1 и ХАГ2 в подгруппе генотипов Arg/Gly+Gly/Gly (тест Краскела-Уоллиса)

В таблице 53 представлены данные СМАД в подгруппах генотипов Arg/Arg и Arg/Gly+Gly/Gly локуса Arg389Gly гена *ADRB1* в зависимости от лечения бисопрололом или без такового. Беременные, принимавшие препарат, характеризовались более низкими средними САД (p=0,012) и ДАД (p=0,002) днем, суточными ИВ по САД (p=0,003) и ДАД (p=0,009), а также скоростью УП САД (p=0,004), но более высокой степенью СНС САД (p=0,013), чем пациентки, не получавшие антигипертензивную терапию. Установленная закономерность оказалась аналогичной для суммарных выборок.

Однако в группе ХАГ1 только носители генотипа Arg/Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1* характеризовались значимо более низкой вариабельностью САД в дневные часы регистрации, чем таковая отмечалась в группе ХАГ2 (p=0,009). С другой стороны ни по одному из параметров вариабельности АД значимых различий между носителями генотипов с аллелем Gly сайта Arg389Gly гена *ADRB1* в группах ХАГ1 и ХАГ2 не обнаружено.

Таблица 54 - Динамика показателей СПАД при лечении бисопрололом в зависимости от генотипов локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, Me (Q1; Q3)

Показатель	Генотип Arg/Arg		Генотипы Arg/Gly + Gly/Gly	
	14-20 недель	Δ 27-34 недели	14-20 недель	Δ 27-34 недели
Средняя ЧСС, уд/мин	78,1 (74,4; 88,0)	-0,8 (-2,1; -0,6)	80,1 (75,2; 88,6)	-1,2 (-2,1; -0,9)
Среднее САДд, мм рт.ст.	131,5 (119,2; 142,4)	-7,1 (-10,5; -4,0)*	133,1 (118,1; 140,7)	-4,8 (-5,4; 0,7)
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	80,6 (72,5; 90,4)	-4,9 (-8,0; -1,3)	80,4 (73,1; 89,9)	-2,9 (-8,8; -2,0)
Среднее САДн, мм рт.ст.	120,1 (111,4; 131,6)	-5,7 (-7,8; -3,6)	118,6 (110,3; 130,4)	-5,1 (-8,5; -3,3)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	67,4 (61,4; 82,2)	-2,6 (-5,8; -1,4)	68,1 (62,6; 81,8)	-1,8 (-3,2; -0,2)
СНС САД, %	12,2 (7,4; 19,0)	0,7 (0,1; 2,1)	14,1 (9,8; 19,8)	1,1 (0,7; 2,2)
СНС ДАД, %	16,1 (7,7; 23,2)	1,1 (-2,4; 1,9)	15,3 (8,7; 21,5)	1,8 (0,9; 3,2)
Суточный ИВ САД, %	28,7 (14,1; 48,0)	-6,8 (-8,2; -3,9)*	26,4 (13,8; 42,1)	-2,7 (-4,8; -1,3)
Суточный ИВ ДАД, %	14,2 (4,7; 25,3)	-1,7 (-3,3; -0,4)	15,3 (4,6; 23,8)	-2,1 (-4,1; -1,1)
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	13,1 (10,2; 16,7)	1,1 (-0,7; 2,6)	12,8 (10,5; 15,6)	-0,1 (-0,9; 1,5)

Продолжение таблицы 54

Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	11,6 (9,9; 13,2)	1,2 (0,2; 2,8)	10,8 (9,2; 12,5)	-0,8 (-1,2; 1,4)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	11,4 (9,5; 14,1)	-0,2 (-0,1; 1,4)	12,0 (9,8; 14,6)	-0,4 (-1,2; 1,3)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	9,2 (6,1; 12,7)	-1,8 (2,2; -0,2)	10,6 (7,3; 13,5)	1,9 (0,2; 2,6)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	43,2 (39,7; 45,9)	-1,8 (-4,5; 0,4)	42,8 (37,6; 45,4)	-2,0 (-3,8; -0,8)
Скорость УП САД, мм рт.ст. / ч	12,1 (8,8; 17,1)	-2,5 (-3,6; -0,2)	11,8 (7,9; 16,1)	-1,2 (-2,4; 0,6)
Скорость УП ДАД, мм рт.ст. / ч	7,4 (3,2; 11;3)	-1,7 (-2,1; 1,5)	6,9 (3,1; 11;0)	-0,9 (-2,1; -0,4)

Примечание: * - различия между подгруппами генотипов Arg/Arg и Arg/Gly + Gly/Gly значимы (тест Краскела-Уоллиса)

В таблице 54 суммированы сведения об анализе изменчивости параметров СПАД у пациенток с ХАГ, принимавших бисопролол, при сравнении данных, полученных у них в 14-20 недель и в 27-34 недели гестации соответственно.

Полиморфный локус Arg389Gly гена *ADRB1* ассоциирован с эффектами гипотензивной терапии препарата бисопролола среди пациенток с ХАГ. Носители гомозиготного генотипа Arg/Arg этого сайта характеризовались более выраженной динамикой снижения среднего САД (p=0,007) днем, а также суточного ИВ для САД (p=0,003), чем носители генотипов с минорным аллелем Gly полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1*.

Нужно отметить, что у беременных с ХАГ, относящихся к гомозиготам по аллелю Arg сайта Arg389Gly гена *ADRB1* наблюдалась более выраженная положительная динамика по показателям вариабельности АД при приеме бисопролола за все время проведения СМАД, чем в подгруппе генотипов Arg/Gly + Gly/Gly. Однако статистической значимостью выявленная закономерность не обладала.

Таблица 55 - Влияние бисопролола на показатели ВРС в зависимости от генотипов полиморфного локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, Me (Q1; Q3)

Показатель	Генотип Arg/Arg		Генотипы Arg/Gly + Gly/Gly	
	Группа ХАГ1 (n=43)	Группа ХАГ2 (n=20)	Группа ХАГ1 (n=24)	Группа ХАГ2 (n=10)
nHF_L, н.е.	47,0 (32,9; 58,1)*	41,2 (24,4; 54,2)	46,7 (39,0; 53,4)**	41,0 (32,1; 57,5)
nHF_S, н.е.	38,9 (27,6; 50,2)*	35,4 (21,0; 44,8)	36,1 (22,8; 49,4)	34,7 (21,3; 42,3)
nLF_L, н.е.	51,3 (39,0; 63,6)	52,7 (38,6; 66,7)	50,1 (34,0; 66,2)	55,1 (37,0; 70,1)
nLF_S, н.е.	55,2 (41,0; 69,4)	56,1 (40,4; 69,5)	55,1 (30,9; 79,3)	59,0 (35,5; 72,5)
LF/HF_L	2,0 (0,9; 2,3) *#	2,5 (1,4; 3,6)	2,2 (1,3; 2,9)**	2,5 (2,1; 3,6)
LF/HF_S	2,4 (1,3; 2,8)	2,8 (1,1; 3,2)	2,1 (1,2; 2,7)	2,7 (1,8; 3,8)
HF%, %	-21,8 (-28,6; -10,0)	-18,1 (-19,8; -11,4)	-22,7 (-28,4; -12,0)	-19,3 (-22,4; -14,3)
LF%, %	7,1 (3,7; 8,2)	6,4 (3,3; 6,8)	7,4 (3,4; 8,0)	6,6 (2,1; 7,9)
LF/HF%, %	15,3 (10,9; 17,6)	14,2 (9,7; 17,2)	16,7 (11,2; 22,2)	14,0 (9,9; 18,1)

Примечание: Различия значимы между: * - группой ХАГ1 и ХАГ2 в подгруппах генотипа Arg/Arg; ** - группой ХАГ1 и ХАГ2 в подгруппах генотипов Arg/Gly+Gly/Gly; # - генотипами Arg/Arg и Arg/Gly+Gly/Gly группы ХАГ1 (тест Краскела-Уоллиса), н. е. – нормализованные единицы

Можно полагать, что гомозиготы Arg/Arg полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* более чувствительны к влиянию бисопролола на автономную регуляцию ритма сердца, чем индивидуумы с генотипами Arg/Gly+Gly/Gly (таблица 55). Так беременные из группы ХАГ1, имеющие молекулярный вариант полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* Arg/Arg, характеризовались увеличением вагусной составляющей в спектре ритма сердца в обоих положениях регистрации ритмограмм: nHF_L (p=0,004), nHF_S (p=0,015); уменьшением соотношений LF/HF_L

(p=0,005) относительно группы ХАГ2 аналогичной подгруппы генотипов анализируемого локуса гена *ADRB1*.

В группе ХАГ1 носители генотипов с мутантным аллелем Gly сайта Arg389Gly гена *ADRB1* имели значимые различия по сравнению с аналогичной подгруппой этого локуса группы ХАГ2 только по признакам nHF_L (p=0,007) и LF/HF_L (p=0,014). Наиболее важным представляется прямая ассоциация полиморфного локуса Arg389Gly гена *ADRB1* с фармакологическими эффектами бисопролола в части его влияния на показатели ВРС у беременных с ХАГ. В этой связи показано, что у гомозигот Arg/Arg сайта Arg389Gly гена *ADRB1* на фоне применяемого варианта антигипертензивной терапии значимо уменьшалось соотношение LF/HF_L, вероятно, по причине увеличения парасимпатических модуляций, влияющих на ритм сердца, по сравнению с женщинами из подгруппы Arg/Gly+Gly/Gly (p=0,016).

Таблица 56 – Динамика показателей ВРС на фоне лечении бисопрололом в зависимости от генотипов полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1*, Me (Q1; Q3)

Показатель	Генотип Arg/Arg		Генотипы Arg/Gly + Gly/Gly	
	14-20 недель	Δ 27-34 недели	14-20 недель	Δ 27-34 недели
nHF_L, н.е.	60,5 (42,9; 70,1)	13,1 (3,4; 15,6)	58,2 (27,9; 67,4)	14,2 (8,0; 18,4)
nHF_S, н.е.	52,6 (31,4; 67,8)	13,9 (6,8; 19,8)	49,0 (31,4; 57,9)	15,1 (5,8; 21,4)
nLF_L, н.е.	44,8 (25,9; 50,7)	7,8 (4,0; 13,6)	45,2 (20,6; 58,1)	9,1 (4,4,; 16,2)
nLF_S, н.е.	45,3 (21,1; 56,5)	10,3 (5,6; 15,9)	47,3 (21,1; 59,4)	11,5 (4,9; 19,3)
LF/HF_L	0,8 (0,4; 1,2)	0,3 (-0,2; 0,8)	0,9 (0,4; 1,1)	0,1 (-0,2; 1,0)
LF/HF_S	1,1 (0,5; 1,4)	0,3 (-0,1; 0,6)	1,1 (0,6; 1,2)	0,2 (-0,2; 0,7)
HF%, %	-12,9 (4,5; -19,5)	-10,8 (-15,0; -4,3)	-12,7 (-4,0;-20,0)	-8,9 (-14,5; -3,5)
LF%, %	5,4 (-3,4; 14,8)	1,7 (0,8; 7,3)	7,1 (1,2; 13,2)	3,0 (2,3; 10,5)
LF/HF%, %	10,9 (2,6; 14,6)	5,6 (2,0; 8,3)	11,7 (4,4; 20,1)	7,7 (3,8; 12,9)

Примечание: тест Краскела-Уоллиса, н. е. – нормализованные единицы

Как следует из данных таблицы 56, показатели динамики параметров ВРС в подгруппах полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1*, полученные по двум последовательным измерениям в течение беременности у пациенток, получавших бисопролол, значимо не различались.

3.5.2. Эффекты бисопролола и полиморфный локус Ser49Gly гена *ADRB1*

Группы ХАГ1 и ХАГ2 разделены на две подгруппы в зависимости от результатов генотипирования по сайту Ser49Gly гена *ADRB1*.

Носителей генотипа Ser/Ser этого сайта было 57 (85,1%) в группе ХАГ1 и 25 (83,3%) в группе ХАГ2. Молекулярные варианты аллеля Gly локусу Ser49Gly гена *ADRB1* (Ser/Gly + Gly/Gly) определены у 10 (14,9%) и 5 (16,7%) пациенток соответственно.

Таблица 57 – Показатели СПАД в зависимости от лечения бисопрололом в подгруппах генотипов локуса Ser49Gly гена *ADRB1*, Me (Q1; Q3)

Показатель	Генотип Ser/Ser		Генотипы Ser/Gly + Gly/Gly	
	Группа ХАГ1 (n=57)	Группа ХАГ2 (n=25)	Группа ХАГ1 (n=10)	Группа ХАГ2 (n=5)
Суточная ЧСС, уд/мин	80,1 (75,0; 88,6)	83,5 (76,7; 91,0)	82,1 (74,8; 89,2)	84,2 (77,6; 91,5)
Среднее САДд, мм рт.ст.	125,9 (120,4; 129,0)*	130,3 (125,1; 133,6)	127,1 (121,5; 130,3)**	132,3 (125,6; 135,7)
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	74,5 (71,8; 78,0)*	78,8 (73,2; 80,7)	75,2 (70,2; 77,5)**	79,6 (72,1; 82,3)
Среднее САДн, мм рт.ст.	116,9 (114,4; 119,8)	120,1 (116,8; 125,1)	117,2 (115,7; 120,2)	120,2 (115,8; 124,8)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	66,2 (60,3; 71,4)	68,8 (62,6; 74,8)	67,1 (62,0; 71,8)	69,1 (63,5; 74,9)

Продолжение таблицы 57

СНС САД, %	12,2 (8,5; 13,0)*	11,3 (8,2; 11,9)	13,1 (9,7; 15,7)**	11,6 (8,1; 12,9)
СНС ДАД, %	14,5 (10,2; 15,1)*	12,0 (8,3; 12,4)	13,7 (9,9; 14,8)	11,7 (8,2; 12,2)
Суточный ИВ САД, %	26,2 (14,2; 41,0)*	31,8 (18,8; 52,6)	24,1 (14,1; 38,7)**	30,2 (18,5; 49,2)
Суточный ИВ ДАД, %	12,9 (7,2; 23,0)*	15,6 (9,7; 29,2)	13,6 (8,1; 25,4)**	14,9 (9,3; 30,8)
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	12,4 (10,7; 14,2)	14,1 (12,0; 15,6)	12,8 (10,9; 14,7)	13,5 (10,7; 15,1)
Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	11,3 (8,2; 12,7)	12,7 (9,7; 13,8)	10,7 (9,2; 12,3)	12,2 (9,5; 13,6)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	12,1 (7,1; 14,0)	12,3 (8,1; 14,3)	11,4 (6,0; 14,6)	12,1 (8,6; 13,8)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	11,0 (6,1; 11,8)	11,2 (7,9; 12,4)	10,5 (6,9; 12,0)	11,6 (8,1; 13,2)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	42,6 (39,8; 43,8)	43,6 (40,6; 47,8)	41,8 (37,8; 44,1)	44,3 (41,2; 47,3)
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	11,4 (6,8; 14,6)*	13,9 (8,6; 18,4)	10,6 (5,9; 14,2)**	14,2 (7,8; 19,3)
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	5,9 (3,1; 9,0)	7,2 (4,1; 11,2)	6,7 (4,0; 9,7)	8,1 (5,2; 11;7)

Примечание: * - различия между группой ХАГ1 и ХАГ2 в подгруппе генотипа Ser/Ser значимы; ** - различия между группой ХАГ1 и ХАГ2 в подгруппе генотипов Ser/Gly + Gly/Gly значимы (тест Краскела-Уоллиса)

По результатам проводимой терапии бисопрололом показано, что для обеих подгрупп (Ser/Ser и Ser/Gly + Gly/Gly локуса Ser49Gly гена *ADRB1*) беременных в группе ХАГ1 было характерны значимо более низкие показатели среднего днев-

ного САД и ДАД при сравнении с аналогичными подгруппами группы ХАГ2 (p=0,006-0,013) (таблица 57).

Для обеих подгрупп молекулярных вариантов локуса Ser49Gly гена *ADRB1* у беременных, получавших бисопролол были характерны значимо более высокие циркадные показатели САД при более низких значениях ИВ по САД и ДАД, а также скорости УП для САД (p=0,006 - 0,011), чем для пациенток, не получавшие антигипертензивную терапию.

Значимое увеличение СНС ДАД было характерно только для носителей гомозигот Ser/Ser локуса Ser49Gly гена *ADRB1* группы ХАГ1 при сравнении с аналогичной подгруппой группы ХАГ2 (p=0,003).

Таким образом, параметры СПАД в зависимости от принадлежности к различным генотипам сайта Ser49Gly гена *ADRB1* демонстрируют в целом различия между группами ХАГ1 и ХАГ2, характерные для суммарных выборок гипертензивных пациенток.

Таблица 58 - Динамика показателей СПАД при лечении бисопрололом в зависимости от генотипов локуса Ser49Gly гена *ADRB1*, Me (Q1; Q3)

Показатель	Генотип Ser/Ser		Генотипы Ser/Gly + Gly/Gly	
	14-20 недель	Δ 27-34 недели	14-20 недель	Δ 27-34 недели
Средняя ЧСС, уд/мин	80,1 (63,4; 89,7)	-2,1 (-4,8; -0,9)	80,3 (67,1; 90,2)	-1,8 (-3,1; -1,0)
Среднее САДд, мм рт.ст.	132,4 (121,2; 141,5)	-4,7 (-7,2; -2,7)	132,8 (120,1; 140,3)	-3,8 (-6,5; -2,3)
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	80,9 (73,7; 90,5)	-3,9 (-6,0; -1,3)	81,3 (74,6; 90,8)	-3,2 (-5,8; -2,9)
Среднее САДн, мм рт.ст.	120,3 (113,5; 131,2)	-6,3 (-10,5; -2,1)	119,4 (112,3; 130,2)	-4,3 (-6,9; -1,2)
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	68,3 (62,4; 83,5)	-2,2 (-4,8; 0,8)	68,1 (62,6; 81,8)	-1,8 (-3,2; -0,2)
СНС САД, %	13,2 (7,8; 17,9)	2,5 (1,8; 3,9)	14,1 (9,5; 18,7)	2,1 (1,7; 3,2)

Продолжение таблицы 58

СНС ДАД, %	14,7 (9,5; 19,8)	1,8 (1,4; 2,9)	15,6 (10,2; 20,3)	1,7 (-0,9; 3,0)
Суточный ИВ САД, %	26,5 (12,1; 43,1)	-4,5 (-7,2; -2,9)	25,7 (14,5; 38,6)	-3,8 (-5,6; -1,5)
Суточный ИВ ДАД, %	17,1 (6,9; 26,4)	-2,4 (-4,3; -1,1)	15,6 (6,6; 24,7)	-3,0 (-4,8; -1,6)
Вариабельность САДд, мм рт.ст.	13,2 (10,3; 15,7)	-1,1 (-2,7; 0,6)	12,9 (9,5; 15,5)	-2,1 (-3,9; 1,5)
Вариабельность ДАДд, мм рт.ст.	11,4 (8,7; 14,1)	-0,5 (-0,2; 1,8)	10,9 (8,7; 12,7)	0,8 (-0,4; 2,3)
Вариабельность САДн, мм рт.ст.	11,8 (9,2; 13,7)	0,2 (-0,1; 1,4)	12,2 (10,1; 14,8)	-0,6 (-2,1; 1,1)
Вариабельность ДАДн, мм рт.ст.	10,1 (5,9; 13,1)	-0,4 (-1,3; 2,4)	11,2 (6,3; 13,9)	-0,5 (-0,3; 3,6)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	43,8 (40,5; 47,1)	-2,2 (-4,8; -1,2)	42,3 (38,4; 45,8)	-2,3 (-4,9; -1,3)
Скорость УП САД, мм рт.ст. / ч	11,7 (6,9; 16,8)	-1,8 (-2,8; 0,7)	12,2 (7,8; 17,2)	-2,0 (-2,7; -1,2)
Скорость УП ДАД, мм рт.ст. / ч	7,5 (4,8; 12;0)	-1,2 (-1,8; 0,4)	6,8 (3,5; 11;6)	-1,4 (-2,5; 0,8)

Примечание: тест Краскела-Уоллиса

Ассоциативный анализ динамики параметров СПАД с принадлежностью к молекулярным вариантам локуса Ser49Gly гена *ADRB1* у пациенток с ХАГ, получавших бисопролол, критической значимости различий установлено не было (таблица 58).

Беременные из группы ХАГ1, определенные как гомозиготы Ser/Ser локуса Ser49Gly гена *ADRB1*, характеризовались увеличением вагусных модуляций, зарегистрированных в положении «на боку» при сравнении с группой ХАГ2 в аналогичной подгруппе генотипов (p=0,014) (таблица 59).

Таблица 59 - Влияние бисопролола на ВРС в зависимости от генотипов сайта Ser49Gly гена *ADRB1*, Me (Q1; Q3)

Показатель	Генотип Ser/Ser		Генотипы Ser/Gly + Gly/Gly	
	Группа ХАГ1 (n=57)	Группа ХАГ2 (n=25)	Группа ХАГ1 (n=10)	Группа ХАГ2 (n=5)
nHF_L, н.е.	46,5 (30,7; 59,1)*	39,8 (23,3; 49,4)	45,7 (31,3; 56,7)**	40,0 (29,5; 49,6)
nHF_S, н.е.	39,9 (26,3; 49,5)	36,1 (21,4; 46,7)	38,1 (24,1; 45,2)	34,8 (22,9; 43,8)
nLF_L, н.е.	52,4 (35,1; 68,4)	51,8 (28,6; 67,4)	51,0 (34,1; 67,1)	54,6 (37,2; 71,0)
nLF_S, н.е.	54,6 (40,2; 70,4)	55,6 (32,7; 71,5)	55,8 (29,9; 75,4)	58,2 (31,5; 72,9)
LF/HF_L	2,0 (1,2; 2,4)*	2,5 (1,5; 3,7)	2,2 (1,2; 2,7)**	2,5 (1,8; 3,6)
LF/HF_S	2,2 (1,3; 2,6)*	2,7 (1,6; 3,3)	2,3 (1,4; 3,0)	2,6 (1,8; 3,8)
HF%, %	-20,7 (-30,6; -11,4)	-20,1 (-38,8; -12,3)	-22,9 (-33,7; -10,9)	-19,6 (-32,0; -9,8)
LF%, %	7,2 (2,9; 9,1)	7,1 (3,4; 8,8)	7,0 (3,2; 8,6)	6,8 (2,4; 8,4)
LF/HF%, %	14,3 (9,8; 18,0)	13,0 (7,5; 16,4)	12,8 (9,1; 17,2)	12,5 (9,6; 18,0)

Примечание: Различия значимы между: * - группой ХАГ1 и ХАГ2 генотипа Ser/Ser, ** - группой ХАГ1 и ХАГ2 генотипов Ser/Gly + Gly/Gly (тест Краскела-Уоллиса), н. е. – нормализованные единицы

Кроме того, в группе ХАГ1 подгруппы генотипов Ser/Ser отмечалось значимое уменьшение показателя LF/HF в обоих положениях для регистрации ритмограмм (p=0,005-0,013) при сравнении по этому параметру с Ser/Ser гомозиготами группы ХАГ2.

В группе ХАГ1 носители генотипов Ser/Gly + Gly/Gly сайта Ser49Gly гена *ADRB1* имели значимые различия по сравнению с аналогичной подгруппой этого полиморфизма группы ХАГ2 по признакам: nHF_L (p=0,007) и LF/HF_L (p=0,010), что в свою очередь аналогично в целом закономерности для суммарных выборок.

Таблица 60 – Динамика показателей ВРС на фоне лечении бисопрололом в зависимости от генотипов локуса Ser49Gly гена *ADRB1*, Me (Q1; Q3)

Показатель	Генотип Ser/Ser		Генотипы Ser/Gly + Gly/Gly	
	14-20 недель	Δ 27-34 недели	14-20 недель	Δ 27-34 недели
nHF_L, н.е.	61,4 (41,6; 72,0)	11,8 (4,7; 17,1)	59,4 (28,0; 69,4)	12,6 (9,3; 20,1)
nHF_S, н.е.	51,7 (29,3; 68,7)	12,6 (4,9; 20,8)	50,2 (25,4; 70,2)	13,7 (6,9; 19,8)
nLF_L, н.е.	43,7 (26,1; 52,5)	10,0 (3,8; 14,3)	46,2 (22,1; 59,8)	9,4 (5,1,; 14,9)
nLF_S, н.е.	44,6 (20,8; 55,4)	9,3 (3,8; 13,6)	48,8 (24,3; 60,2)	11,4 (5,2; 18,4)
LF/HF_L	0,9 (0,5; 1,1)	0,2 (-0,1; 0,7)	1,0 (0,4; 1,3)	0,2 (0,0; 0,8)
LF/HF_S	1,1 (0,4; 1,3)	0,2 (0,0; 0,5)	1,1 (0,2; 1,2)	0,3 (0,1; 0,6)
HF%, %	-11,8 (3,7; -17,8)	-9,5 (-14,8; -3,2)	-13,1 (-21,0; -5,6)	-7,8 (-15,1; -4,2)
LF%, %	7,2 (-2,4; 12,9)	2,8 (1,7; 8,1)	8,1 (3,6; 15,4)	3,7 (1,8; 9,8)
LF/HF%, %	9,8 (3,3; 13,2)	4,2 (1,9; 9,5)	10,6 (3,8; 18,9)	5,6 (2,9; 11,6)

Примечание: тест Краскела-Уоллиса, н. е. – нормализованные единицы

Показатели динамики результатов анализа ВРС, полученные путем сравнения трендов от 14-20 недели к 27-37 недели у пациенток с ХАГ, получавших бисопролол для антигипертензивной терапии, в подгруппах молекулярных маркеров локуса Ser49Gly гена *ADRB1* значимо не различались (таблица 60).

3.6. Оценка эффективности персонификации подходов к снижению частоты гестационных осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией

Выборка из 185 беременных с ХАГ была ретроспективно разделена на 2 подгруппы: высокого риска по любой из представленных моделей индивидуальной оценки риска – 102 (55,1%) (рХАГ1) и низкого риска – 83 (44,9%) (рХАГ2) пациенток. Проспективная группа из 37 беременных с ХАГ, которая на этапах проспективного исследования была разделена на 2 подгруппы: высокий риск – 23 (62,2%) (пХАГ1) и низкий риск – 14 (38,8%) (пХАГ2) пациенток соответственно.

Таблица 61 – Исходные данные наблюдений в зависимости от методов ведения беременности и степени оцененного риска, (n (%), M±SD)

Признак	рХАГ1 (n=102)	рХАГ2 (n=83)	пХАГ1 (n=23)	пХАГ2 (n=14)
Возраст пациенток, лет	28,5 ±3,0	27,7±2,4	29,5 ±3,7	28,9±2,1
Наследственность по АГ	63 (61,8%)	41 (49,4%)	13 (56,5%)	6 (42,9%)
Длительность ХАГ, лет	4,3±0,7	5,0±1,1	4,4±0,8	4,4±0,6
Первородящие	37 (36,3%)	32 (38,6%)	8 (34,8%)	6 (42,9%)
Повторнородящие	65 (63,7%)	51 (61,4%)	15 (65,2%)	8 (57,1%)
Заболевания почек	25 (24,5%)	15 (18,1%)	6 (26,1%)	3 (21,4%)
АГ в предыдущую беременность	26 (25,5%)	13 (15,7%)	5 (21,7%)	2 (14,3%)
Индекс массы тела, кг/м^2	30,4±2,9	29,6±3,2	31,2±3,7	28,4±2,4

Примечания: тест χ^2, точный критерий Фишера, тест Стьюдента

Значимых различий при анализе исходных данных в сформированных подгруппах не выявлено (таблица 61).

В 12 недель беременности в проспективной группе проведено генотипирование по локусу Arg389Gly гена *ADRB1* и с учетом его данных назначалась антигипертензивная терапия: бисопролол у носителей генотипа Arg/Arg, метилдопа у носителей генотипов Arg/ Gly+ Gly/Gly. Всем назначен аспирин по 150 мг в сутки.

В 14-20 недель беременности проведено: СМАД, анализ ВРС, формирование индивидуальных моделей прогноза ПЭ, задержки роста плода и эффективности антигипертензивной терапии. В подгруппе высокого риска по любой модели продолжен прием аспирина до родов (максимально до 36 недель беременности). В подгруппе низкого риск по всем моделям (пХАГ2) от приема аспирина рекомендовано воздержаться. В III триместре беременности во всех группах: СМАД, анализ ВРС по показаниям. Диагностика и лечение осложнений гестации, выбор метода родоразрешения и родоразрешение. Учет исходов беременности по законченным случаям. Тактика назначения гипотензивных лекарственных препаратов

во всех подгруппах в течение беременности: продолжение монотерапии, коррекция дозировки, смена препарата, комбинированная терапия.

Таблица 62 – Распределение пациенток в зависимости от назначенных гипотензивных препаратов и аспирина, n (%)

Препарат	рХАГ1 (n=102)	рХАГ2 (n=83)	пХАГ1 (n=23)	пХАГ2 (n=14)
Метилдопа	45 (48,0%)	39 (46,9%)	8 (34,8%)	5 (35,7%)
β - адреноблокаторы	36 (35,3%)	30 (36,1%)	13 (56,5%)	8 (57,1%)
Антагонисты кальция	1 (0,98%)	1 (1,2%)	0	0
Метилдопа + β - адреноблокаторы	18 (17,6%)*	12 (14,5%)	0	0
Метилдопа + антагонисты кальция	2 (1,96%)	1 (1,2%)	2 (8,7%)	1 (7,1%)
Аспирин до 16 недель берем.	16 (15,7%)*	11 (13,3%)	23 (100%)	14 (100%)$^{+}$
Аспирин после 16 недель берем.	20 (19,6%)*	14 (16,9%)	0	0

Примечания: * - различия между подгруппами рХАГ1 и пХАГ1 значимы (тест χ^2, точный критерий Фишера); + - до отмены аспирина после оценки риска

Пациентки высокого и высокого ретроспективно оцененного риска реже получали антигипертензивную терапию β – адреноблокаторами, но чаще метилдопу, чем беременные аналогичных подгрупп проспективной выборки, однако без статистической значимости результатов (таблица 62). Вместе с тем, пациенткам в подгруппе рХАГ1 значимо чаще проводилась комбинированная терапия метилдопой и β – адреноблокаторами, чем в подгруппе пХАГ1 (точный критерий Фишера = 0,042, $p<0,05$), тогда как между подгруппами низкого риска обеих выборок значимость различий по этому признаку не установлена.

Антитромботическая профилактика аспирином в ретроспективной подгруппе высокого риска значимо реже назначалась до 16 недель гестации ($\chi^2=54,92$, $p<0,001$), но с другой стороны после 16 недель гестации значимо чаще ($\chi^2=4,73$, $p=0,030$), чем в проспективной подгруппе пХАГ1.

Таблица 63 – Характеристики пациенток с ХАГ в зависимости от степени оцененного риска и методов ведения беременности, (n (%), M±SD, Me (Q1; Q3))

Признак	рХАГ1 (n=102)	рХАГ2 (n=83)	пХАГ1 (n=23)	пХАГ2 (n=14)
Достигнуто целевое АД	40 (39,2%)	47 (56,6%)**	11 (47,8%)	9 (64,3%)
Преэклампсия	25 (24,5%)	9 (10,8%)	2 (8,7%)	1 (7,1%)
Гипоксия плода до родов	39 (38,2%)	20 (24,1%)**	6 (26,8%)	3 (21,4%)
Плацентарные нарушения	46 (45,1%)*	25 (30,1%)	7 (30,4%)	2 (14,3%)
Задержка роста плода	28 (27,4%)*	14 (16,9%)	3 (13,0%)	0
ПОНРП	3 (2,9%)	2 (2,4%)	1 (4,3%)	0
Срок родов, недель	36,7±1,1	38,1±1,1	37,4±0,9	38,6±1,5
Досрочное родоразрешение	24 (23,5%)*	2 (2,4%)**	1 (4,3%)†	1 (7,1%)
Естественные роды	42 (41,2%)*	55 (66,3%)**	13 (56,5%)	10 (71,4%)
Кесарево сечение	60 (58,8%)*	28 (33,7%)**	10 (43,5%)	4 (28,6%)
Вес новорожденных, г	2428,5 (2088,9; 3034,8)	3168,3 (2463,7; 3371,0)	2646,8 (2281,5; 3114,8)	3254,1 (2502,4; 3472,5)
Асфиксия при рождении в т. ч. тяжелая асфиксия	21 (20,6%) 6 (5,9%)	9 (10,8%) 2 (2,4%)	2 (8,7%) 1 (4,3%)	1 (7,1%) 0
Перевод в отделение детской реанимации	17 (16,7%)	6 (7,2%)	2 (8,7%)	0
Церебральные нарушения	40 (39,2%)	19 (22,9%)**	4 (17,4%)†	2 (14,3%)
Перинатальные инфекции	15 (14,7%)	8 (9,6%)	2 (8,7%)	1 (7,1%)

Примечания: Различия между подгруппами значимы: * - рХАГ1 и пХАГ2; ** - рХАГ1 и рХАГ2; † - рХАГ1 и пХАГ1 (тест χ^2, точный критерий Фишера, тест Краскела-Уоллиса, дисперсионный анализ)

Пациентки высокого риска ретроспективной подгруппы значимо реже характеризовались контролируемым течением ХАГ, но среди них с более высокой частотой диагностировалась гипоксия плода до начала родов, чем у наблюдаемых низкого риска в этой выборке (χ^2=4,89, p=0,027 и χ^2=4,27, p=0,041) (таблица 63).

В подгруппе низкого риска проспективной выборки удалось достигнуть значимого снижения частоты плацентарных нарушений, задержки роста плода и оперативных родов при сравнении с подгруппой рХАГ1 (точный критерий Фишера = 0,040, 0,020 и 0,044, все p<0,05). Нужно отметить, что принадлежность к низкому риску в ретроспективной выборке также строго ассоциировано со значимым снижением частоты кесаревых сечений и досрочного родоразрешения (χ^2=10,56, p=0,002 и χ^2=15,19, p<0,001).

Важно, что именно в проспективной подгруппе высокого риска с помощью предлагаемого комплекса мер достигнуто значимое снижение частоты досрочного родоразрешения и церебральных нарушений у новорожденных (точный критерий Фишера = 0,043 и 0,018, оба p<0,05) при сравнении с аналогичной подгруппой ретроспективной выборки. Кроме того, в подгруппе рХАГ2 новорожденных с церебральными нарушениями оказалось значимо меньше (χ^2=4,88, p=0,028), чем в ретроспективной подгруппе высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демографические изменения в популяциях складываются таким образом, что материнский возраст при родах возрастает, а ассоциация повышения уровня АД с возрастом неизбежно способствует более высокой распространенности ХАГ [58, 69, 211]. Многочисленные работы по борьбе с заболеваниями идентифицируют ХАГ как фактор риска для большинства известных неблагоприятных исходов для матери и плода. Вместе с тем, проблема создания качественных систем прогнозирования осложнений гестации у беременных с ХАГ, валидных для широкого популяционного применения, а также вопросы оптимизации гипотензивной терапии остаются нерешенными.

В этой связи, согласно сформулированной цели и задачам диссертационного исследования выделены 2 группы (выборки) беременных.

Общая выборка из 252 беременных (основная группа) у которых на основании клинических признаков верифицирована ХАГ. В этой выборке представлены: 185 пациенток, чьи данные использованы для характеристики факторов, определяющих развитие преэклампсии, задержки роста плода и эффективность антигипертензивной терапии с расчетом моделей индивидуального прогноза этих состояний; группа из 30 беременные с ХАГ, не получавших антигипертензивную терапию до 27-34 недель гестации и проспективная группа из 37 женщин. Формирование групп произведено на основании критериев включения и исключения. В контрольную группу вошли 120 беременных с нормальным уровнем АД.

В ходе сравнительного анализа общей выборки основной группы с контрольной получен клинико-анамнестический портрет современной беременной с ХАГ. Так пациентки группы ХАГ характеризовались накоплением возрастных групп «31-35 лет» и «36-40 лет». Большинством исследователей возраст матери старше 35 лет относится к строгим предикторам гестационных осложнений [71, 210, 211]. Однако, что касается преждевременных родов при ХАГ, только ≥40 лет риск этого осложнения резко возрастает, тогда как в 30-34 года таковой является минимальным [181].

Показано, что беременные с ХАГ значимо чаще имели высшее образование при сравнении с группой контроля, что согласуется с данными Ю.А. Петрова и соавт. [44], однако в работе V.S. Visser и соавт. [205] приводятся противоположные данные. У более половины беременных с повышенным АД родственники также страдали различными формами артериальной гипертензии. Аналогично нашим данным в большинстве мультицентровых исследований именно отягощенная наследственность по АГ является строгим предиктором ХАГ у матери и риска гестационных осложнений [58, 205, 225, 252].

Преобладание большинства экстрагенитальных заболеваний у пациенток с ХАГ является фоном относительно формирования верифицируемой формы гипертензии. Обращает внимание, что хронический холецистит встречался почти в 8 раз чаще у беременных с ХАГ, что вероятно ассоциируется с высокой частотой ожирением в этой группе. Так наряду с возрастом избыточная масса тела является строгим предиктором ХАГ, что показано нами на суммарной выборке основной группы и согласуется с мнением большинства других авторов [113, 120, 130, 211]. Однако есть данные, что ассоциируясь с гестационными осложнениями у гипертензивных беременных, ожирение снижает частоту задержки роста плода, способствуя рождению крупных детей [137].

В анамнезе беременных с ХАГ значимо преобладают гинекологические заболевания, имеющие эндокринно-обменный патогенез формирования (миома матки, эндометриоз и синдром поликистозных яичников) при незначимом различии по частоте воспалительных заболеваний с контролем, что в свою очередь подтверждает тезисы из литературных источников [44, 58]. Значимыми факторами риска ПЭ являются первая беременность, АГ в анамнезе и репродуктивные потери [225]. Однако с ХАГ по нашим данным значимо ассоциируется только второй и третий факторы риска, т. к. среди этих пациенток преобладают повторнородящие.

Вариабельность ритма сердца у беременных с ХАГ характеризовались смещением маркеров автономной регуляции в сторону симпатических модуляций при проведении кардиорефлекторного теста, а также снижением вегетативной ре-

активности по этой области спектра. Однако в работах группы T. Walther и соавт. [109, 173] показано, что исходно гипертензивные пациентки ни по одному из критериев вегетативной регуляции ритмом сердца в III триместре беременности не различаются с контролем, сохраняя адаптивный потенциал. Разница заключений может быть связана с разными сроками гестации в протоколе исследования (в нашем протоколе 14-20 недель).

Средние значения систолического и диастолического АД, а также относительные показатели из данных СМАД ожидаемо имели патологические свойства у беременных с ХАГ. Стоит отметить, что выбранный нами интервал проведения мониторирования в 14-20 недель гестации характеризуется в ряде работ началом адаптационного к гестации снижения уровня АД [58, 112]. Однако значимость различий параметров СПАД между выборками свидетельствует о дезадаптивном и стойком повышении АД в сочетании нарушением его циркадного суточного ритма у большинства пациенток с ХАГ в основной группе.

По нашим данным морбидный фон пациенток с ХАГ обусловил значимое увеличение плацентарных нарушений и гипоксии плода, оказавшихся характерной чертой этой категории беременных. Более того, ХАГ может ассоциироваться с четырехкратным увеличением частоты плацентарных нарушений [56, 57]. Аналогичная тенденция прослежена по частоте маловодия, многоводия и задержки роста плода. О повышенной частоте маловодия у беременных с ХАГ говорят и исследования Y. Wang и соавт. [162], причем авторы утверждают, что именно женский пол плода ассоциирован с этим осложнением гестации. В свою очередь острая форма плацентарных нарушений - ПОНРП явилась признаком пациенток с ХАГ, хотя без статистически значимых отличий от нормотензивных беременных. Однако другими авторами показано увеличение риска ПОНРП у беременных с исходно повышенным уровнем АД в 2,4-3,0 раза [121, 155].

Высокую частоту преждевременных родов у беременных с ХАГ с высокой долей вероятности можно объяснить значительной распространенностью осложнений гестации: гестационным повышением АД (ПЭ) и задержкой роста плода, которые в свою очередь требовали досрочного родоразрешения, причем нередко

оперативным путем. В ряде работ также показана ассоциация преждевременных родов с ХАГ, причем досрочное родоразрешение (ятрогенные преждевременные роды) отмечались в 5 раз чаще именно по причине осложнения гестации ПЭ и задержкой роста плода [73, 82]. Нужно отметить, что в частоту кесаревых сечений у беременных основной группы значительный вклад внесли слабость родовой деятельности, нередко сочетавшаяся с острой интранатальной гипоксией плода. По всей видимости, факторы риска ХАГ в равной степени могут обуславливать и развитие слабой родовой деятельности. Причем в работах J.M. Bregand-White и соавт. [115, 116] показано, что именно ХАГ в отличие от других форм повышенного АД у беременных ассоциирована с увеличением продолжительности первого периода родов независящего от паритета.

Масса тела новорожденных у пациенток с ХАГ была значимо ниже, чем таковая в контрольной группе, что связано с частотой ПЭ, преждевременных родов и задержкой роста плода у матерей в основной группе. Эти осложнения в сочетании с ХАГ могут увеличивать риск рождения маловесных детей в 3-4 раза [120, 122]. Однако есть данные, что ХАГ напротив, может ассоциироваться с рождением детей массой >90 перцентиля (большой для гестационного срока), причем в этом случае отмечается наименьшее количество осложнений гестации [121].

Высокая частота асфиксии при рождении, необходимости наблюдения и лечения в условиях отделения детской реанимации, а также патологических перинатальных состояний характеризовали перинатальные показатели у беременных с ХАГ. По нашему мнению неблагоприятное течение раненого неонатального периода у новорожденных общей выборки основной группы пропорционально обусловлено именно гестационными осложнениями. Данный тезис подтверждается и другими исследователями. Так показано, что «чистая» форма ХАГ не ассоциирована с тяжелыми неонатальными осложнениями, а частота средней степени патологических перинатальных состояний прогрессивно убывает по мере увеличения гестационного срока на момент родоразрешения [183, 223].

По данным обширных когортных исследований выделены различные клинико-анамнестические предикторы ПЭ у беременных с ХАГ [43, 82]. Однако из

перечня анализируемых нами данных анамнеза женщин основной группы, характеризующих гипертензивных пациенток, таковых установить не удалось. Кроме того, нами не отмечена зависимость между продолжительностью ХАГ и частотой ПЭ, что показано также E. Lecarpentier и соавт. [211], но есть мнение, что длительность ХАГ ≥4-5 лет является независимым фактором ПЭ у исходно гипертензивных беременных [43, 223].

С другой стороны нами показано, что недостаточный контроль уровня АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциирован с развитием ПЭ в анализируемой выборке пациенток с ХАГ, причем эти результаты согласуется с данными, полученными отечественными и зарубежными авторами [72, 182]. Однако не все исследователи подтверждают снижение частоты ПЭ у беременных с ХАГ даже в случае эффективного проведения антигипертензивной терапии [122, 157].

Пациентки, поступившие с клиникой ПЭ на фоне ХАГ были родоразрешены в течение 48-72 часов (согласно протоколу ведения [1]), но только у 17 из 34 (50,0%) женщин роды произошли до 37 недели гестации. Таким образом, для нашей выборки беременных с ХАГ было характерно относительно позднее присоединение ПЭ, что согласуется с данными группы L.C. Chappell и соавт. [82]. Однако, в других работах показано, что именно раннее начало ПЭ (до 34 недель) характерно для исходно гипертензивных беременных [211, 223].

Вместе с тем, срок родоразрешения, частота кесарева сечения, превышающая частоту, характерную для общей популяции [71, 155] в 4-5 раз, ассоциировались с неблагоприятными перинатальными показателями в группе пациенток с ПЭ на фоне ХАГ. Так замедленный рост плода (малый вес при рождении) и асфиксия новорожденных более чем в 4 раза, а церебральные нарушения в 3 раза чаще, чем у пациенток с ХАГ без ПЭ осложняли течение раннего неонатального периода. Вероятно, что значительную роль в формировании такой картины играет плацентарная ишемия, лежащая в основе патогенеза как ПЭ, так и задержки роста плода [120, 162].

При анализе результатов генотипирования показано, что полиморфный локус +896A/G гена *TLR4* является генетическим маркером развития ПЭ у беремен-

ных с ХАГ. Так среди пациенток с сочетанной формой АГ при расчете общей модели наследования выявлена значимо большая частота аллеля G, а в доминантной модели значимо большая частота генотипов AG+GG сайта +896A/G гена *TLR4*, что определило их как рисковые в отношении ПЭ (ОШ=2,18 и 2,24 соответственно). К аналогичному заключению пришли группы авторов, указавших, что вероятность ПЭ в присутствии минорных аллелей полиморфизма +896A/G гена *TLR4* увеличена в 2,9 раза, а синдрома HELLP в 4,1 раза [187, 243]. Однако в других работах ассоциации сайта +896A/G гена *TLR4* с любыми формами ПЭ не найдено [160, 242]. Объяснение роли этого полиморфизма в патогенезе ПЭ связывают с участием мутантного аллеля G этого локуса в формировании провоспалительного фенотипа путем синтеза более активного протеина рецептора, а также его ассоциацией с увеличением уровней ведущих медиаторов воспаления [30].

По нашим данным гомозиготный генотип AA, а также аллель дикого типа A локуса полиморфизма +896A/G гена *TLR4* значимо чаще отмечаются у беременных с ХАГ без ПЭ, а значит, ассоциируются с пониженным риском этого осложнения беременности (ОШ=0,46 и ОШ=0,45). Данная закономерность может быть связано с синтезом протеина толл-подобного рецептора 4, обладающего пониженной функциональной активностью [198].

Нами показана роль локуса FokI (F/f) гена *VDR* как маркёра ассоциированного с риском ПЭ у беременных с ХАГ, т. к. в этой группе пациенток значимо повышена частота генотипа FF и аллеля F (ОШ=2,15 и 2,14 соответственно). Более того выявленная закономерность, вероятно, имеет мультипопуляционный характер в виду того, что для полиморфизма FokI (F/f) гена *VDR* ассоциируется с увеличением частоты ПЭ в трех разных неродственных популяциях [141, 247, 248].

Протективным в отношении ПЭ среди пациенток с ХАГ оказываются минорный аллель f и генотип ff полиморфизма FokI (F/f) гена *VDR* (ОШ = 0,22 и 0,47 соответственно) по причине высокой частоты этих молекулярных вариантов рассматриваемого локуса среди пациенток без гестационной формы АГ. Вероятно, это связно с тем, что мутация в локусе FokI гена *VDR* приводит к синтезу белко-

вой части с более низкой массой, но повышенной активностью, что приводит к снижению риска гипертензионных расстройств [246].

Влияния генотипов и аллелей полиморфизма BsmI (B/b) гена *VDR* на предрасположенность к ПЭ у беременных с ХАГ не установлено. К аналогичному заключению пришли и другие авторы, но они рассматривали ассоциацию локуса BsmI (B/b) гена *VDR* с риском ПЭ у пациенток с исходно нормальным уровнем АД [141, 248]. Однако по другим данным в присутствии генотипа bb локуса BsmI (B/b) гена *VDR* риск ПЭ значительно снижается, т. к. под влиянием этого варианта гена регистрируются более низкие показатели систолического и диастолического АД [75, 177].

Генетические маркеры адренореактивных структур (локусы Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*, C825T гена *GNB3*) оказались неассоциированными с риском ПЭ у беременных с ХАГ. Наши данные согласуются с мнением других авторов, показавших отсутствие связи полиморфизма C825T гена *GNB3* с любыми формами повышения АД у беременных, причем в различных популяциях [95, 221, 227]. Однако в ряде мета-анализов роль сайта C825T гена *GNB3* в реализации риска ХАГ и ПЭ показана, а носители генотипа TT этого локуса в свою очередь характеризуются повышенным уровнем АД [16, 215].

По данным анализа распределения частот молекулярных вариантов локусов -344T/C гена *CYP11B2* и G460W гена *ADD1* влияния на риск ПЭ у беременных с ХАГ они не оказывают. Подобные данные получены для двух неродственных популяций для полиморфизма -344T/C гена *CYP11B2* и в других исследованиях [107]. Однако по другим данным повышение АД и риск ПЭ может быть ассоциировано генотипом TT сайта -344T/C гена *CYP11B2*, а аллель C характеризуется протективным эффектом в отношении этой формы гипертензии [6, 88, 101]. Относительно локуса G460W гена *ADD1* наши данные согласуются с результатами C. Mandò и соавт. [90]. Хотя с другой стороны нарушение экспрессии гена *ADD1* в плаценте играет роль в патогенезе ПЭ, а генотип GW полиморфизма G460W гена *ADD1* ассоциирован с АГ в русской популяции, причем, только у индивидуумов женского пола [23, 45, 140, 142].

Важным было выяснение факторов ВРС, предшествовавших развитию ПЭ у пациенток с исходно повышением АД. Таковым оказалось снижение вегетативной реактивности при проведении кардиорефлекторного теста по показателю LF/HF%. Как уже отмечалось, для общей выборки пациенток с ХАГ характерна пониженная реактивность по nLF, а усугубление таковой внутри выборки гипертензивных женщин, явилось маркером прогрессирующего нарушения вегетативной регуляции ритма сердца, предшествующей клинике ПЭ. По мнению же С.А. Клещеногова [22], напротив, повышение ответа при проведении нагрузочных тестов предшествует развитию ПЭ. В свою очередь другими авторами указывается, что нарушение параметров ВРС является критерием дифференциальной диагностических ХАГ и ПЭ, а патологические изменения вегетативной регуляции ритма сердца ассоциированы с плацентарной ишемией – основным фактором, запускающим гестационное повышение АД [109, 184].

Принципиальным и определяющим явилось выделение срока беременности, в котором параметры СПАД являются значимыми маркерами ПЭ у беременных с ХАГ. В этой части за основу была принята гипотеза, основанная на представлениях о гестационной динамике АД у нормотензивных беременных и пациенток с ХАГ [3, 136]. Таковым по нашим данным оказался срок 18-20 недель гестации, причем он практически совпадает со сроками, предложенными C. Macdonald-Wallis и соавт. [112] и Л. Л. Алексеевой [3] (18 недель и 20-22 недели соответственно) в качестве оптимального прогностического для ПЭ, но рассчитанным первым автором на обширной выборке из 13016 беременных.

Так нами показано, что пациентки с ХАГ до начала ПЭ характеризовались значимо большим средним диастолическим АД ночью и суточными ИВ для ДАД и САД, а также значимо более низким циркадным показателем по САД, причем именно в сроке 18-20 недель беременности.

Аналогично нашим данным J.Y. Rosner и соавт. [204] также указывают, что уровень АД у пациенток с ХАГ и в состоянии т. н. «предгипертензии» в сроке до 20 недель гестации включительно обладает наилучшими прогностическими свойствами относительно ПЭ и неблагоприятных перинатальных показателей.

Согласно полученным данным ИВ является значимым показателем, характеризующим пациенток с ХАГ в латентном периоде ПЭ. Так ИВ САД оказался значимо большим в группе ХАГ + ПЭ, чем у беременных только с ХАГ не только в сроке 18-20 недель, но и в 14-17 недель гестации. Примечательно, что именно ИВ (или гипербарическому индексу) отдается предпочтение в качестве тестового для прогнозирования ПЭ, в т. ч. у исходно гипертензивных беременных [32, 108]. Нужно отметить, что среди пациенток с ХАГ, чья гестация осложнилась специфичной для беременности гипертензией значимо чаще отмечался патологический ИВ или же сочетанное нарушение этого показателя как по САД, так и по ДАД. В дополнение к нашим данным Т. А. Рождественская [56, 57] указывает, что регистрация патологических ИВ в динамике беременности два и более, раз ассоциируется с увеличение риска ПЭ более чем в 10 раз.

Недостаточное снижение ночного АД (тип кривой «non-dipper») характеризовало пациенток с ХАГ как высокого риска по развитию гестационной формы гипертензии. Повышение риска ПЭ у беременных с ХАГ в 2-4 раза при уровне циркадного показателя АД менее 10% описывают и другие авторы [8, 58], но, стоит отметить, что относительно наименее благоприятного варианта (тип кривой «night-peaker») значимости между группами не достигнуто. Однако тип кривой АД с ночным его повышением в ряде работ описан как строгий предиктор ПЭ, причем, именно тяжелой формы этого осложнения гестации [31, 32, 138].

Расчет модели персонифицированной оценки риска ПЭ у беременных с ХАГ позволил нам включить в нее 4 значимых предиктора, которыми стали: генотипы сайта +896A/G гена *TLR4*, суточный ИВ САД, среднее ДАД в ночное время, сочетанный патологический индекс времени по САД и ДАД.

Нужно отметить, что по данным ROC модель оценена как «очень хорошая» по качеству (AUC=0,806). В этой связи мы сравнили нашу модель с разработанными другими авторами, которые также предлагали модели прогноза ПЭ у беременных с ХАГ [3, 12, 17, 211]. Показано, что наш исследовательский протокол обладал большей степенью стандартизации анализируемых признаков и лучшей воспроизводимостью на разнообразных выборках, т. к. данные генотипирования и

параметры СМАД обладают именно такими свойствами. Кроме того, заявленные относительно предложенной модели тестовые характеристики превосходили представленные в других работах.

Существует мнение о первичной плацентарной теории патогенеза ПЭ и задержки роста плода [34, 51, 200]. С этим обстоятельством в значительной степени мы можем связать четырехкратное превышение частоты гестационной гипертензии среди беременных с ХАГ и задержкой роста плода при сравнении с группой ЗРП−. Кроме того, большинство авторов клинических наблюдений также строго связывают эти осложнения гестации у пациенток, страдающих ХАГ [98, 120, 162, 183, 252]. В этой связи можно отметить, что как присоединение ПЭ, так и формирование задержки роста плода при ХАГ ассоциировалось с нарушением кровотока в маточных артериях, однако последнему осложнению гестации предшествовало двухстороннее повышение ИР указанных сосудов в сроке 18-20 недель беременности.

По данным допплерометрии сосудов кровоток в маточных артериях для группы ЗРП+ характеризовался значимо более высокими показателями ИР, чем таковой определялся в группе ЗРП−.

Кроме того, ассоциация этих двух осложнений беременности у пациенток с ХАГ, по нашему мнению, внесла решающий вклад в необходимость досрочного родоразрешения оперативным путем, частота которых более чем в 5 и 2 раз соответственно выше в группе ЗРП+, чем при рождении детей с весом, соответствующим гестационному сроку. В работе Y. Wang и соавт. [162] приводятся схожие данные, авторы показали, что преждевременные роды малым для гестационного срока плодом у гипертензивных пациенток происходят с ОР=2,33. Острая форма плацентарных нарушений (ПОНРП) лишь с тенденцией к повышению частоты отмечалась в группе пациенток с ХАГ и задержкой роста плода (3/143 (2,1%) против 2/42 (4,8%)). Однако другими авторами отмечается увеличение ПОНРП у исходно гипертензивных беременных, вынашивающих плод с задержкой роста почти в 4 раза [121].

Перинатальные исходы у пациенток с ХАГ, как показано в профильных исследованиях, четко зависят от наличия осложнений гестации, а в отсутствие их заболеваемость новорожденных на 20-25% превышает таковую у женщин с нормальным уровнем АД [183]. В подтверждение обратной зависимости, по нашим данным, осложнение гестации у беременных с ХАГ задержкой роста плода ассоциировалось с более чем пятикратным увеличением частоты асфиксии новорожденный и перинатальных инфекций, а церебральных нарушений почти в 7 раз.

Полиморфизма BsmI (B/b) гена *VDR* по нашим данным ассоциируется с увеличением риска задержки роста плода у беременных с ХАГ. Так гипертензивные беременные, по оценке с предполагаемой массой плода <5 процентиля и массой новорожденного <10 процентиля для данного срока гестации значимо чаще характеризовались носительством мажорного аллеля B и в доминантной модели наследования генотипов BB+Bb (ОШ=1,66 и 2,14 соответственно). В этой связи в ряде работ показано, что указанный молекулярный вариант гена *VDR* приводит к пониженной его экспрессии. В этих условиях синтез протеина рецепторов витамина D в плацентарной ткани снижается, нарушаются процессы инвазии трофобласта, имплантации, ангиогенеза, что в свою очередь является ведущим механизмом развития задержки роста плода [217, 237].

С другой стороны генотипы по минорному аллелю bb и аллель b локуса BsmI (B/b) гена *VDR* является защитным в отношении задержки роста плода у беременных с ХАГ (ОШ=0,47 и 0,60 соответственно), что может быть ассоциировано с повышенной экспрессией гена рецептора витамина D, а значит полноценными процессами плацентогенеза в этой его части.

Распределение частот генотипов локуса FokI (F/f) гена *VDR* между группами ЗРП− и ЗРП+ значимо не различались, что позволило нам сделать заключение об отсутствие влияния молекулярных вариантов этого сайта с задержкой роста плода у беременных с ХАГ. К аналогичному заключению пришли V. B. Rezende и соавт. [248], которые также не установили зависимость между указанными признаками в исследовании случай-контроль.

Аналогично отсутствию ассоциации с ПЭ у беременных с ХАГ, таковой не показано и для задержки роста плода относительно сайтов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*, C825T гена *GNB3*. Хотя показано, что полиморфизм генов β1-АР в артериях пуповины и плаценте влияет на рис осложнений гестации, а аллель T локуса C825T гена *GNB3* связан с повышенной трансдукцией внутриклеточных компонентов рецепторов, увеличивающих реактивность сосудов [161, 166, 256].

Установлено, что локус +896A/G гена *TLR4* является значимым генетическим фактором, связанным с развитием задержки роста плода у беременных с ХАГ. Риск этого осложнения беременности повышен у носителей генотипа GG и аллеля G (ОШ=4,91 и 2,31 соответственно), а также по данным доминантной модели наследования генотипов AG+GG локуса +896A/G гена *TLR4* (ОШ=2,27). Вероятно, показанная закономерность связана со способностью плацентарных и моноцитарных TLR 4 модифицировать процессы клеточной адгезии, роста сосудов и воспалительных реакций [198, 220]. В этих условиях рисковые аллели и генотипы сайта +896A/G гена *TLR4* могут кодировать TLR4 с резко провоспалительными свойствами, поддерживая формирование плацентарных нарушений [84].

С другой стороны генотип AA и аллель A +896A/G гена *TLR4* в общей модели наследования, а генотипы AA+AG в рецессивной обеспечиваю протективные свойства беременным с ХАГ относительно осложнения гестации задержкой роста плода (ОШ=0,44, 0,43 и 0,20 соответственно). В этой ситуации, вероятно, имеет место обратный эффект, связанный с разной экспрессией гена *TLR4*, зависящий от состава его оснований.

Полиморфизм -344T/C гена *CYP11B2* ассоциирован с эссенциальным повышением АД в ряде популяций, причем именно у женщин [127]. Однако такой зависимости относительно осложнений гестации по этому локусу, в частности формировании задержки роста плода, нами не показано, причем к подобному заключению пришли исследователи при анализе популяции Индии [83].

Связи между локусом G460W гена *ADD1* и риском задержки роста плода у беременных с ХАГ нами не показано, хотя в некоторых работах отмечается роль

этого генетического маркера в регуляции уровня АД у беременных и процессов, ассоциированных с плацентацией [23, 46, 140, 142].

Есть данные, что у беременных с нарушением перфузии в системе маточных артерий отсутствуют гестационные адаптивные изменения вегетативной регуляции ритма сердца, причем в большей степени при задержке роста плода [173, 174, 184]. Однако, сравнивая группы исходно гипертензивных пациенток, с первично нарушенной вариабельностью ритма сердца, ассоциации этих патологических изменений с последующим формированием задержки роста плода у беременных с ХАГ мы не обнаружили.

Данные СМАД в сроке беременности 14-20 недель у беременных с ХАГ демонстрировали прямую зависимость более высоких средних значений ДАД в дневные и ночные часы с последующим развитием задержки роста плода. Другие авторы за оптимальный для прогноза задержки роста плода считают срок 18 (18-20) недель, и указывается, что именно САД является более чувствительным маркером понижения массы плода на момент родов, чем ДАД. Кроме того, по их данным повышение САД с 18 недель гестации на каждый 1 мм рт. ст. приводит к снижению веса новорожденных на 71 грамм [56, 105].

Нами показана значимая ассоциация снижения перепада день-ночь по САД, принадлежности пациенток с ХАГ к типу суточной кривой с повышением ночного АД и развитием задержки роста плода. В дополнение к нашим данным можно отметить, что показана роль суточного профиля АД с недостаточным его снижением и типа «night-peaker» как строгих независимых предикторов задержки роста плода [8, 32, 163]. Авторы объясняют это прямой связью недостаточности СНС АД с нарушениями периферического сосудистого сопротивления сосудов и эндотелийзависимой вазодилятации.

Данным относительных показателей СМАД (ИВ АД и величине УП АД) отводят место чувствительных и специфичных маркеров прогноза осложнений гестации [31, 32, 108]. В подтверждение этой гипотезы мы показали ассоциацию абсолютных значений ИВ по ДАД у беременных с ХАГ и развитием задержки роста плода. Кроме того, принадлежность к любому варианту патологического УП АД

и ИВ, а также особенно сочетанное его нарушение строго сопутствовали осложнению гестации задержкой роста плода у гипертензивных беременных. Можно полагать, что это связано с тем, что патологический ИВ коррелирует с нарушением вазорегулирующей функции эндотелия у гипертензивных беременных, а риск задержки роста плода у пациенток с ХАГ значимо возрастает при двукратной регистрации ИВ >25% в динамике гестации [31, 57].

Нужно отметить, что полученная модель индивидуального прогноза риска задержки роста плода, включающая генотипы сайта +896A/G гена *TLR4*, степень ночного снижения САД, сочетанный патологический ИВ, а также ИР маточной артерии на стороне плацентации, обладает преимуществами при сравнении с моделями, предложенными ранее [17]. Она легко воспроизводима, включает взаимосвязанные факторы патогенеза анализируемого осложнения, содержит стандартизированные переменные, обладает высокими тестовыми характеристиками (AUC=0,804, что соответствует качеству модели как «очень хорошему»).

С точки зрения стратификации риска относительно недостаточного контроля АД на фоне лечения выделяются анамнестические предикторы этого события. Таковым является семейный анамнез по АГ, который по нашим данным увеличивал риск неэффективной антигипертензивной терапии в 1,55 раза, тогда как, по мнению других авторов, может повышаться в 3,70 раза [38]. Кроме того, отсутствие эффекта антигипертензивной терапии у пациенток с ХАГ связано с наличием повышенного АД в предыдущую беременность (ОР=1,42), о чем указывает в своей работе также В.С. Чулков и соавт. [72].

Отсутствие достаточного контроля уровня АД на фоне антигипертензивной терапии относит беременных с ХАГ в группу высокого риска по акушерским и перинатальным осложнениям. Так, например, отмечалось трехкратное увеличение частоты ПЭ, и более чем в 2 раза чаще появлялась необходимость досрочного родоразрешения этих пациенток. Значимое увеличение частоты ПЭ, ассоциированное с неэффективной антигипертензивной терапией у беременных с ХАГ отмечают также D. Nzelu и соавт. [191], однако, по их мнению, это касается только ранней формы заболевания. Если уровень АД на фоне лечения оказывался >140/90

мм рт. ст., то у новорожденных в исследуемых выборках был более низкий вес (замедленный рост) и церебральные нарушения. К аналогичному заключению пришли и в других исследованиях [72, 182]. Однако в мета-анализе A. M. Panaitescu и соавт. [122] показано, что даже эффективная антигипертензивная терапия у исходно гипертензивных беременных не ассоциируется со значимым снижением как частоты ПЭ, так и задержки роста плода.

Согласно полученным данным полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* не являются факторами достижения целевого уровня АД на фоне лечения у беременных с ХАГ. Однако как показано в ряде работ [110, 118, 169], а также в нашем исследовании, генетический полиморфизм клеточных мишеней лекарственных средств (в нашем случае β - адренорецепторов) может играть определяющую роль в клинической эффективности препаратов.

Мы рассматриваем гомозиготный генотип CC и аллель C локуса C825T гена *GNB3* в качестве маркёра прогноза эффективного снижения АД на фоне терапии, т. к. ОШ составило 0,53 и 0,60 соответственно. Аналогичные результаты получили H. Schelleman и соавт. [165], однако, авторы рассматривали в качестве антигипертензивных препаратов диуретики. С другой стороны недостаточный контроль уровня АД ассоциировался с мутантным аллелем и комбинацией генотипов CT+TT полиморфизма C825T гена *GNB3* (ОШ=1,67 и 1,90), что подтверждают в своей работе и другие исследователи [161].

Полиморфизм -344T/C гена *CYP11B2* имеет непосредственное влияние на уровень контроля АД при проводимой терапии у беременной с ХАГ, т. к. у носителей генотипа CC и аллеля C этого локуса антигипертензивная терапия была эффективной (ОШ=0,42 и 0,64 соответственно), а в присутствии генотипов TT+TC целевое АД чаще не достигалось (ОШ=2,4). Нужно отметить, что носители мутантных маркеров -344T/C гена *CYP11B2* чаще характеризуются и повышенным риском гипертензивных расстройств [45, 101, 150], что в свою очередь, вероятно, может иметь одинаковые звенья патогенеза с неэффективным контролем уровня АД. Однако есть мнение, что сайты C825T гена *GNB3* и -344T/C гена *CYP11B2* не

оказывают значимого влияние на эффективность антигипертензивной терапии, но в этой работе в выборки не включались беременные с ХАГ [28].

Локус G460W гена *ADD1* определен нами как критерий прогноза эффективной гипотензивной терапии по причине того, что беременные с ХАГ в присутствии генотипа GG чаще достигали целевых значений АД (ОШ=0,38), тогда как контролировать его уровень у носителей генотипов GW+WW удавалось значимо реже (ОШ=2,66). Есть данные, что G460W гена *ADD1* не ассоциируется с антигипертензивным эффектом бисопролола [209], однако в другой работе показана связь накопления гомозиготных мутаций этого маркера приводит к снижению уровня контроля АД на фоне антигипертензивной терапии [28].

Отсутствие достаточного эффекта от проводимой антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ ассоциировалось со снижением индикаторов вагусной регуляции ритмом сердца, а также феноменом обратной реакции при проведении кардиорефлекторного теста. По нашему мнению подобная реакция может быть продолжением тренда, когда преобладание LF модуляций в спектре ритма сердца, характерное для общей выборки беременных с ХАГ, усугубляется в группе женщин с недостаточным контролем уровня АД путем подавления парасимпатических стимулов. В литературе присутствует подобное описание динамики параметров ВРС, однако, как правило, оно с некоторыми допущениями, соответствует развернутой клинике ПЭ [109, 184].

Описаны характерные результаты СМАД в 14-20 недель гестации для гипертензивных беременных, которые не достигли целевых уровней АД к III триместру. Таковыми стали более высокие средние значения днем с суточным ИВ по САД и ДАД на фоне снижения циркадного показателя, сочетающегося с повышенной дневной вариабельностью по САД. Относительно средних показателей САД и ДАД наши данные согласуются с мнением В.М. Гурьевой [76], указавшей, что эффективной считается антигипертензивная терапия со снижением этих значений не менее чем на 3 и 2 % соответственно и наоборот. В других же работах как критерии достаточного контроля АД также приводятся СНС АД, ИВ и вариа-

бельность АД, где нормализация этих параметров ассоциируется с фактом эффективной антигипертензивной терапии у беременных [5, 26, 77].

Таким образом, повышение средних показателей САД и ДАД в сочетании с недостаточным ночным снижением АД, высокими ИВ и скоростью УП АД могут являться важными прогностическими маркерами как недостижения целевого АД к 27-28 неделе беременности, так и факторами прогноза осложнений гестации, ассоциированными с неэффективной антигипертензивной терапией при ХАГ.

Основываясь на этих положениях, по данным логистического регрессионного анализа представлена модель индивидуальной оценки достижения целевого уровня АД у пациенток с ХАГ при антигипертензивной терапии. Наиболее эффективными предикторами при пошаговом анализе стали: наследственность по АГ, генотипы локуса C825T гена *GNB3*, среднее САД, патологический ИВ и скорость УП САД (AUC=0,797, соответствует «хорошему» качеству модели).

Нужно отметить, что решение тактических задач относительно вариантов антигипертензивной терапии и ее коррекции по данным прогноза этой модели необходимы дополнительные исследования. На данном этапе мы ограничиваемся решением задач, связанных с отнесением в группы риска беременных с ХАГ для проведения в них лечебно-профилактических мероприятий.

Сравнивая группы женщин с ХАГ получавших терапию гипотензивным препаратом (бисопрололом) и без таковой отмечена тенденция к более благоприятным акушерским и перинатальным показателям у первых. Однако значимых различий между группами не определено, что совпадает с мнением других авторов [122, 129, 157, 182], но все-таки должно быть уточнено на более обширных выборках.

Значимые результаты получены при сравнении этих двух групп относительно параметров 24-часового мониторирования АД и результатов спектрального анализа ВРС, таковые коснулись как абсолютных, так и относительных показателей этих методов исследования. Проведение антигипертензивной терапии ассоциируется с положительной динамикой данных СМАД и ВРС, однако, как пока-

зано в других работах, выраженность изменений и последовательность параметров могут зависеть от выбора гипотензивного препарата [5, 58, 101].

Только носители генотипа Arg/Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1* характеризовались значимым снижением дневной вариабельности САД, а также более выраженной модификацией вагусной составляющей в регуляции ритма сердца при сравнении с аналогичным показателем в группе беременных, не получавших антигипертензивную терапию, тогда как для носителей аллеля Gly этого сайта такой закономерности не показано.

Кроме того, носители генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* у беременных с ХАГ на фоне лечения бисопрололом отличались значимой отрицательной динамикой среднего САД днем, суточного ИВ САД, а также более низким уровнем LF/HF_L при сравнении с носителями генотипов Arg/Gly + Gly/Gly, которые также получали бисопролол.

Выявленные закономерности эффектов бисопролола относительно локуса Arg389Gly гена *ADRB1* позволили заключить об ассоциации фармакологических свойств этого препарата с анализируемым генетическим маркером. В дополнение к нашим данным рядом авторов при описании фармакогенетики β - адреноблокаторов приводятся сведения о значимом влиянии полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* и на другие параметры АД, ЧСС, регуляции ритма сердца [24, 25, 117, 169]. Однако, нужно отметить, что, несмотря на значимую роль полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* при влиянии на активность, кодируемых β1 – АР, не все исследователи отмечают способность этого локуса модифицировать фармакологические эффекты β-адреноблокаторов, и бисопролола в частности [37, 151, 158].

Анализируя параметры СПАД в подгруппах генотипов сайта Ser49Gly гена *ADRB1*, получены результаты аналогичные для общей выборки беременных с ХАГ получавших и не получавших терапию бисопрололом. С другой стороны, нами отмечено, что значимое увеличение циркадного показателя ДАД при увеличении уровня LF/HF_S на фоне антигипертензивной терапии было характерно только для гомозигот Ser/Ser локуса Ser49Gly гена *ADRB1* при сравнении по этим

параметрам с беременными без лечения. В подгруппе генотипов Ser/Gly + Gly/Gly подобные эффекты не регистрировались.

Отсутствие значимых различий по признакам СПАД и ВРС между подгруппами генотипов полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* для группы пациенток с ХАГ, получавших бисопролол, не позволили нам сделать заключение об ассоциации этого генетического маркера и изучаемого β - адреноблокатора. Однако есть мнение, что напротив именно гомозиготы Ser/Ser локуса Ser49Gly гена *ADRB1* в ответ на терапию бисопрололом отличаются более выраженным снижением АД, тогда как гомозиготы Arg/Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1* подобные эффекты не демонстрируют [151].

Вместе с тем, мы согласны с мнением ряда авторов, что интерпретация результатов фармакогенетических исследований у беременных (в нашем случае пациенток с ХАГ, получавших бисопролол) требует значительных поправок на гестационную перестройку гемодинамики и ее регуляции, а также особенности метаболизма лекарственных препаратов во время гестации [131, 133, 148, 206]. В этой связи проблема фармакогенетических исследований антигипертензивных препаратов у беременных, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Первым положением предлагаемых мероприятий в проспективной выборке было использование моделей оценки индивидуального риска. Принципиальным было тестирование беременных с ХАГ по всем предложенным моделям, что расширяло круг пациенток, отнесенных в группу высокого риска, учитывая различные механизмы формирования оцениваемых событий. Данный подход позволил не только составить индивидуальный прогноз для беременных, но и скорректировать необходимость проведения антитромботической профилактики ПЭ. Назначение аспирина проводилось относительно сроков начала / завершения профилактики и дозы препарата согласно национальным и ASPRE рекомендациям [13, 91].

Антигипертензивная терапия в проспективной выборке проводилась исходя из трех положений: во-первых, начало с 12 недель гестации, согласно рекомендациям национального руководства [13], во-вторых, более частое использование β-адреноблокаторов, но с фармакодинамическими свойствами бисопролола [59] и в-

третьих, учет результатов генотипирования (генотип Arg/Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1*), как одного, но не единственного генетического маркера эффективности использования препаратов этого класса [65, 67, 89, 148, 180]. Можно полагать, что тенденция к увеличению числа беременных с ХАГ, достигших целевого АД, явилось результатом предложенного подхода к антигипертензивной терапии. В свою очередь улучшение перинатальных и акушерских показателей в проспективной выборке определенно ассоциировано с достаточным контролем АД на фоне лечения.

Таким образом, применяя индивидуальный подход к оценке риска осложнений гестации и персонализация в назначении гипотензивной терапии, следуя применению методов лечения ХАГ и антитромботической профилактики ПЭ, основанных на доказательствах, удалось значимо оптимизировать акушерские и перинатальные показатели у исходно гипертензивных беременных. Так группе пациенток с ХАГ низкого риска проспективной выборки достигнуто значимое снижение частоты плацентарных нарушений (с 45,1 % до 14,3 %), задержки роста плода (27,4 % до 0 %) и оперативных родов (с 58,8 % до 28,6 %) в сравнении с ретроспективной группой высокого риска. По нашему мнению наиболее важным явилось улучшение показателей в проспективной группе высокого риска при сравнении с аналогичной группой ретроспективной выборки, таковыми стали снижение частоты досрочного родоразрешения (с 23,5 % до 4,3 %) и церебральных нарушений у новорожденных (с 39,2 % до 17,4 %).

Перспективами дальнейшей работы в целях улучшения показателей здоровья матери и новорожденного у беременных с повышенным уровнем АД можно считать апробацию на более объемных выборках предлагаемых персонифицированных моделей, поиск и обоснование новых критериев эффективности гипотензивной терапии у пациенток с ХАГ во время гестации из перечня клинико-функциональных и генетических маркеров.

ВЫВОДЫ

1. Предрасполагающим фактором к развитию преэклампсии у беременных с ХАГ является носительство генотипов FF локуса FokI (F/f) гена *VDR* и AG+GG сайта +896A/G гена *TLR4*. Клинике преэклампсии у беременных с ХАГ предшествует снижение коэффициента изменчивости симпато-вагусного баланса, повышение среднего диастолического АД ночью и обоих суточных индексов времени, снижение циркадного показателя систолического АД и частоты типа суточных кривых «dipper», а также преимущественно одностороннее нарушение кровотока в маточных артериях.
2. Задержка роста плода у пациенток с ХАГ ассоциирована с генотипами BB+Bb полиморфизма BsmI (B/b) гена *VDR*, а также GG и AG+GG локуса +896A/G гена *TLR4*. Доклинический период этого осложнения гестации характеризуется более высокими показателями среднего диастолического АД и суточного индекса времени диастолического АД, снижением перепада день-ночь систолического АД, повышенной частотой типа суточной кривой «night-peaker» и двухсторонним повышением индексов резистентности в маточных артериях.
3. Недостаточная эффективность гипотензивной терапии у беременных с ХАГ связана генотипами CT+TT сайта C825T гена *GNB3*, TT+TC локуса -344T/C гена *CYP11B2* и GW полиморфизма G460W гена *ADD1*. Выявление в 14-20 недель беременности у пациенток с ХАГ снижения показателей вагусной составляющей спектра ритма сердца, а также повышенных средних значений систолического и диастолического АД, вариабельности систолического АД днем, обоих суточных индексов времени и частоты типа суточной кривой «night-peaker» при уменьшении степени ночного снижения систолического АД ассоциировано с неконтролируемым течением этой формы АГ во время гестации.
4. Факторы, влияющие на развитие преэклампсии и синдрома задержки роста плода, эффективность гипотензивной терапии у беременных с ХАГ, позволяют сформировать модели индивидуального прогноза риска этих трех событий

среди гипертензивных пациенток с «очень хорошими» и «хорошими» предикторными качествами (AUC = 0,806, 0,804 и 0,797 соответственно).

5. Фармакодинамические эффекты бисопролола у беременных с ХАГ ассоциированы с вариантами локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, так как носители генотипа Arg/Arg при лечении этим препаратом характеризуются более выраженным снижением среднего систолического АД днем и суточного индекса времени систолического АД, а также более низким показателем симпато-вагусного баланса, чем пациентки с генотипами Arg/Gly и Gly/Gly этого сайта гена *ADRB1*.
6. Применение персонифицированных подходов к снижению гестационных осложнений у беременных с ХАГ позволяет значимо снизить частоту плацентарных нарушений, задержки роста плода и оперативных родов в подгруппе низкого риска, а также частоту досрочного родоразрешения и церебральных нарушений у новорожденных в подгруппе высокого риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клиническую практику ведения беременных с ХАГ для выделения групп повышенного риска осложнений гестации и определения вероятности достаточного контроля уровня АД на фоне проводимой гипотензивной терапии целесообразно рекомендовать генотипирование при постановке на учет по беременности по следующим полиморфизмам: BsmI (B/b) и FokI (F/f) гена *VDR*, G460W гена *ADD1*, Arg389Gly гена *ADRB1*, -344T/C гена *CYP11B2*, C825T гена *GNB3* и +896A/G гена *TLR4*.
2. В качестве скрининговых методов прогнозирования характера течения гестации и уровня контроля АД среди женщин с ХАГ в 14-20 недель беременности рекомендуется анализ вариабельности ритма сердца и суточное мониторирование АД с учетом того, что данные последнего метода для прогнозирования преэклампсии наиболее эффективны, если получены в 18-20 недель гестации.
3. Для экспертизы персонализированного риска развития преэклампсии среди пациенток с ХАГ рекомендована модель, включающая данные о генотипировании по локусу +896A/G гена *TLR4* (X1), суточный ИВ для систолического АД (X2) и среднее диастолическое АД ночью (X3) в 18-20 недель гестации, сочетанный патологический ИВ в 14-20 недель беременности (X4).

   Расчет производится по формуле: p (ПЭ) = $1/1+e^{z}$, где z = 0,853 * X1 - 2,218 * X2 + 3,471 * X3 + 0,167 * X4 -21,16 (значение p (ПЭ) ≥ 0,498 указывает на повышенную степень риска преэклампсии у пациенток с ХАГ, а p (ПЭ) < 0,498 на низкий риск этого осложнения).
4. Персонифицированный анализ риска задержки роста плода может быть выполнен с помощью модели, где предикторами являются: генотипы полиморфизма +896A/G гена *TLR4* (X1), степень ночного снижения систолического АД (X2) и сочетанный патологический ИВ (X3) в 14-20 недель беременности, индекс резистентности в маточной артерии на стороне плацентации (X4).

Вычисление по формуле: p (ЗРП) = $1/1+e^{Z}$, где z = 0,145* X1 - 1,901 * X2 + 2,561 * X3 + 2,178 * X4 – 0,232 (p (ЗРП) ≥0,494 - высокий риск задержки роста плода среди женщин с ХАГ, p (ЗРП) <0,494 – риск низкий).

5. Прогнозировать эффективность гипотензивной терапии для конкретной беременной с ХАГ предлагается на основании данных модели, включающей сведения: об анамнезе по артериальной гипертензии (X1), среднем систолическом АД днем (X2), патологическом ИВ (X3), данных скорости УП систолического АД (X4), все в 14-20 недель беременности.

   Итоговое уравнение для расчета: p (ЭТ) = $1/1+e^{Z}$, где z = 2,401* X1 -3,421 * X2 + 0,614 * X3 - 0,342 * X4 -2,868. Значение p (ЭТ) ≥0,511 указывает на высокую вероятность достаточного контроля АД, p (ЭТ) <0,511 на низкую вероятность достижения целевого АД.

6. При назначении препарата бисопролола беременным с ХАГ рекомендуется проведение предварительного типирования по полиморфному сайту Arg389Gly гена *ADRB1* с последующим назначением данного лекарственного средства носителям гомозиготного генотипа Arg/Arg этого локуса.

7. Беременным с ХАГ, определенным как высокого риска по представленным моделям индивидуального прогноза, рекомендована профилактика преэклампсии путем назначения аспирина в дозе не менее 150 мг в сутки с 12 до 16 недели гестации с последующей отменой препарата не позднее 36 недели беременности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАДд (н)	диастолическое артериальное давление днем (ночью)
ДИ	доверительный интервал
ИВ	индекс времени
ИМТ	индекс массы тела
ИР	индекс резистентности
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭ	преэклампсия
РДСН	респираторный дистресс-синдром новорожденных
САД	систолическое артериальное давление
САДд (н)	систолическое артериальное давление днем (ночью)
СД	сахарный диабет
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СНС (АД)	степень ночного снижения (артериального давления)
СПАД	суточный профиль артериального давления
УП (АД)	утренний подъем (артериального давления)
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
Х-ВР	Харди-Вайнберга равновесие
ACE	ген ангитензин-превращающего фермента
ADD1	гена альфа-аддуцина
ADRB1	ген β1-адренорецепторов
ASPRE	Aspirin for Evidence - Based Preeclampsia Prevention (аспирин

	для профилактики преэклампсии - назначение, основанное на доказательствах)
AUC	area under the ROC curve (площадь под кривой ROC)
CYP11B2	ген альдостеронсинтазы
GNB3	гена бета-3 субъединицы G-белка
$nHF_{S\,(L)}$	normalized high frequency (нормализованная мощность в диапазоне высоких частот в положении на спине (на боку))
$nLF_{S\,(L)}$	normalized low frequency (нормализованная мощность в диапазоне низких частот в положении на спине (на боку))
ROC	receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)
TLR4	ген толл-подобного рецептора 4
VDR	ген рецептора витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Письмо Минздрава России от 07.06.2016 г. № 15-4/10/2-3483 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (Приложение: Гипертензия во время беременности, родов и послеродового периода. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения) / Г. Т. Сухих [и др.]. – М., 2016. – 73 с.).
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. – 1088 с.
3. Алексеева, Л.Л. Эссенциальная артериальная гипертензия и беременность : этнические особенности : автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Алексеева Лилия Лазаревна. - Иркутск, 2012. - 38 с.
4. Альдостеронсинтаза, полиморфизм ее гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею кардиоваскулярных заболеваниях (обзор литературы) / Д.К. Милославский [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2017. - Т.54, №4. – С. 18-28.
5. Анализ эффективности антигипертензивной терапии у беременных по данным суточного мониторирования артериального давления / И. В. Дорогова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2010. – Т.16, № 4. - С. 81-89.
6. Ассоциация гена CYP11B2 с риском развития гипертонической болезни и атеротромботических осложнений / Е.М. Зеленская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, №3. – С.63-68.
7. Бровкин, А. Н. Генетические факторы при сердечно-сосудистых заболеваниях: идентификация генов кандидатов и фармакогенетика терапии бетаксололом: автореф.дис ... канд. биол. наук: 03.01.03 / Бровкин Алексей Николаевич. – М., 2010. - 24 с.

8. Брыткова, Я.В. Прогностические факторы, определяющее течение беременности и перинатальные исходы у пациенток с хронической артериальной гипертонией: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Брыткова Яна Валерьевна. – М., 2009. – 28 с.
9. Бунова, С.С. Влияние полиморфизма генов ADRB1, ADRB2 и CYP2D6 на эффективность и безопасность β-блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С.С. Бунова, Е.В. Усачева, О.В. Замахина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т.127, № 4. – С. 5-10.
10. Генетические детерминанты артериальной гипертонии в двух национальных когортах Горной Шории / О. Л. Барбараш [и др.] //Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №9. – С. 68-77.
11. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О.В. Шевченко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т.7, №1. - С. 83-87.
12. Глотов, А.С. Генетические и средовые факторы риска развития гестоза у женщин, артериальной гипертензии и метаболического синдрома у детей: автореф. дис. …д-ра. биол. наук.: 03.02.07 / Глотов Андрей Сергеевич. - СПб, 2017.-34 с.
13. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации / Р.И. Стрюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.155, №3. – С.91-134.
14. Долгушина, В.Ф. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Синицын // Акушерство и гинекология. - 2013. - №10. – С.33-39.
15. Дудченко, И.А. Генетическая детерминированность артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела / И.А. Дудченко, Л.Н. Приступа, А.В. Атаман, В.Ю. Гарбузова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т.69, №5-6. – С.40-46.
16. Заварин, В.В., Калинкин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии /

В.В. Заварин, М.Н. Калинкин, О.В. Радьков // Фундаментальные исследования. – 2011. – №11. – С. 36–38.

17. Занько, С.Н. Оценка прогноза развития гестоза и плацентарных нарушений у беременных с артериальной гипертензией / С.Н. Занько, Т.Д. Надирашвили // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т. 15, №1. – С. 70-76.
18. Защитный эффект полиморфизма gly272ser гена GNB3 в развитии гипертонической болезни и его взаимосвязь со средовыми факторами риска развития заболевания / А.В. Полоников [и др.] // Терапевтический архив. - 2011. - №4. - С.55-60.
19. Изучение ассоциации генов бета-адренорецепторов с уровнем артериального давления и развитием гипертрофии миокарда у больных гипертонической болезнью / В.А. Бражник [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2010. - №5. - С.11-16.
20. Казаков, Р. Е. Полиморфизм G1846A гена GYP2D6 и фармакологический ответ на β1 - адреноблокаторы: автореф. дис…. канд. биол. наук: 14.00.25 / Казаков Руслан Евгеньевич. - Старая Купавна, 2009. - 24 с.
21. Киселева, Н.И. Артериальная гипертензия беременных: классификация, клиника, диагностика, акушерская тактика, лечение, профилактика и реабилитация / Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.П. Жукова, Е.А. Колбасова // Охрана материнства и детства. – 2016. – Т. 27, №1 – С.62-68.
22. Клещеногов С. А. Прогностические критерии гестоза беременных по данным вариабельности ритма сердца матери // Бюллетень СО РАМН. – 2012. - Т. 32, № 6. - С. 22-28.
23. Клинико-генетические ассоциации у больных артериальной гипертензией / А.Л. Хохлов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. - №2 (4). - С.29-35.
24. Клиническая фармакогенетика β–адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии / Д.А. Сычев [и др.] // Сердце. – 2009. - Т.5, №3. – С. 162-165.

25. Клиническая эффективность бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от типа полиморфного маркера гена ADRB-1 / Б.А. Аляви [и др.] // Буковинский медицинский вестник. - 2014. - Т.18, №1 (69). - С.7-11.
26. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31.
27. Козлов, А.И. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения европейской части России и Приуралья / А.И. Козлов, Г.Г. Вершубская, М.А. Негашева // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т.33, №5. – С. 60-66.
28. Костюченко, Г.И. Оценка эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией / Г.И. Костюченко, О.Г. Вьюн, Л.А. Костюченко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т.19, №10. – С.106-108.
29. Кох, Н.В. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2015. - №2. - С. 4-8.
30. Крохалева, Ю.А. Генетический полиморфизм toll-рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, А.Е. Алферова // Забайкальский медицинский вестник. - 2014. - № 4. - С. 62-67.
31. Ли, О.А. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления у женщин с метаболическим синдромом во II триместре беременности / О.А. Ли // Клиницист. – 2011. - №2. – С.31-35.
32. Лобанова, О.В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у беременных с гипертонической болезнью и преэклампсией / О.В. Лобанова, Ш.Б. Баранов, Л.А. Дубисская // Медицинский альманах. – 2011. – Т.19, №6. – С. 74-75.

33. Макаров, О.В. Антигипертензивная терапия во время беременности: за и против / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, М.А. Пониманская // Акушерство и гинекология. – 2009. - №1. - С. 11-15.

34. Макаров, О.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, М.А. Пониманская // Лечебное дело. - 2011. - №1. - С. 49-55.

35. Макаров, О.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты / О.В. Макаров, О.Н. Ткачева, Е.В. Волкова. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 136 с.

36. Милотова, Н. М. Значение полиморфизма гена VDR, кодирующего рецепторы витамина D, в патогенезе и особенностях течения артериальной гипертензии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.25, 14.00.05 / Милотова Наталья Михайловна. – М., 2009. – 24 с.

37. Минушкина, Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии: автореф. дис. … д-ра. мед. наук.: 14.00.06 / Минушкина Лариса Олеговна. – М., 2008. – 48 с.

38. Михайлова, О.О. Влияние модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений на «ускользание» эффективности антигипертензивной терапии / О.О. Михайлова, А.Ю. Литвин, А.Н. Рогоза // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №9. – С.10-14.

39. Обухова, О.А. Ассоциация FokI полиморфизма гена VDR с артериальной гипертензией у больных с ишемическим атеротромботическим инсультом / О.А. Обухова // Медицинский академический журнал. – 2012. – Прил. – С. 233-234.

40. Оптимизация антигипертензивной терапии у беременных с помощью суточного мониторирования артериального давления / В.М. Гурьева [и др.] // Клиническая медицина. - 2008. - Т.86, №1. - С. 62-66.

41. Осадчий, К.К. β-Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол / К.К. Осадчий // Кардиология. - 2010. - Т.50, №1. - С.84-89.

42. Падыганова, А.В. Влияние терапии β-адреноблокаторами на состояние кардиоренальной системы у беременных с хронической артериальной гипертензией / А.В. Падыганова // Врач-аспирант. - 2011. - № 6.1 (49). – С. 225-233.
43. Панова, И.А. Факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией / И.А. Панова, А.И. Малышкина, Е.А. Рокотянская, Е.В. Смирнова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. - №6. – С. 37-42.
44. Петров, Ю.А. Современные аспекты хронической артериальной гипертензии при беременности (обзор литературы) / Ю.А. Петров, Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, И.В. Подгорный // Медицинский вестник Юга России. – 2015. - №3. – С.5-8.
45. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О.С. Павлова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т.22, №3. – С. 253-262.
46. Полиморфизм Gly460Trp гена α-аддуцина и предрасположенность к гипертонической болезни. Значение генно-средовых взаимодействий для возникновения заболевания в русской популяции / А.В. Полоников [и др.] / Кардиология. – 2011. - №10. – С.33-39.
47. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии / Я.Р. Тимашева [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2015. – Т.21, №3. – С.259-266.
48. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и риск развития сосудистой патологии у беременных женщин с гестозом / А.С. Глотов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - Т.63, В.3. – С.61-68.
49. Полиморфизм С(-344)Т гена альдостеронсинтазы и эссенциальная артериальная гипертензия / О.С. Павлова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. - 2016. - № 4. - С.42-47.
50. Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Сизова О.В., Вольф Ю.В., Парамонова Е.К. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6.; URL:

https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27222 (дата обращения: 11.12.2017).

51. Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Сизова О.В., Вольф Ю.В., Парамонова Е.К. Молекулярные биомаркеры прогнозирования и диагностики преэклампсии // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т.3, № 2. - С. 20-24.
52. Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Сизова О.В., Парамонова Е.К., Вольф Ю.В. Полиморфизм гена толл-подобного рецептора 4 и риск артериальной гипертензии у беременных: исследование случай - контроль // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т.65, №11, часть 3. - С. 43-45.
53. Радьков, О.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма при гестозе в зависимости от полиморфизма генов, регулирующих обмен натрия / О.В. Радьков, М.Н. Калинкин, В.В. Заварин // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16., №6. – С. 565–568.
54. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева. - Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 64 с.
55. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 1. – С. 7-94.
56. Рождественская, Т.А. Прогностическая значимость показателей суточного мониторирования артериального давления для течения и исхода беременности / Т.А. Рождественская // Здравоохранение. - 2013. - № 7. - С. 59-63.
57. Рождественская, Т.А. Факторы риска развития осложнений беременности у женщин с артериальной гипертензией и соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы / Т.А. Рождественская // Охрана материнства и детства. - 2012. - № 2 (20). - С. 51-54.
58. Рунихина, Н. К. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии в различные периоды жизни женщины: автореф. дис. … д-ра. мед. наук.: 14.00.06 / Рунихина Надежда Константиновна. - М., 2010. - 58 с.

59. Рунихина, Н.К. Применение бета-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии у беременных / Н.К. Рунихина, Е.А. Ушкалова // Акушерство и гинекология. - 2012. - №8-2. – С. 75-79.
60. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-блокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией / А.Н. Леванов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.5, №1. – С. 41-44.
61. Сизова О.В., Парамонова Е.К., Коричкина Л.Н., Радьков О.В. Полиморфизм гена β1-адренорецептора и эффективность антигипертензивной терапии у беременных // Врач-аспирант. – 2017. - № 6.4 (85). – С. 490-498.
62. Сизова О.В., Радьков О.В., Колбасников С.В., Парамонова Е.К. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: прогноз и профилактика осложнений гестации, тактика антигипертензивной терапии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - Т., № 6. – С.
63. Сизова О.В., Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Парамонова Е.К. Ассоциация полиморфизмов генов альдостеронсинтазы, аддуцина, β3 субъединицы G-белка и β1 - адренорецептора с хронической артериальной гипертензией у беременных // Вестник новых медицинских технологий. - 2018. - Т., № 3. – С.
64. Сравнительный анализ частот генотипов гена рецептора витамина D в белорусской популяции и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Гродненского региона / Л. В Янковская [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т.15, №3. – С.338-343.
65. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248с.
66. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике / Д.А. Сычев, Н.А. Миронова // Лаборатория. – 2012. - №4. – С. 11-13.

67. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей) / Д.А. Сычев – М., 2011. – 88с.
68. Ткачева, О.Н. Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности / О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Н.А. Чухарева, Н.В. Шарашкина // Фарматека. – 2012. - №4. – С. 1-7.
69. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Артериальная гипертензия у беременных как фактор риска мертворождения (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 8-1. – С. 78-82.
70. Чернявина А. И. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии / А.И. Чернявина, М.В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. - №1. – С. 43–50.
71. Чулков, В. С. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их связь с течением и исходами беременности / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Синицын, В. Ф. Долгушина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 11. – С. 22-25.
72. Чулков, В.С. Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Синицын, В.Ф. Долгушина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 6. – С. 23-27.
73. Чулков, В.С. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертонии / В.С. Чулков, Н. К. Вереина С. П. Синицын В. Ф. Долгушина // Терапевтический архив. – 2014. - 86(12): 15-19.
74. Шестаков, А.М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей Центрального Черноземья: автореф. дис ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Шестаков Александр Михайлович. – М., 2010. - 24 с.

75. Ших, Е. В. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертонии / Е. В. Ших, Н. М. Милотова // Биомедицина. – 2009. - № 1. - С. 55-67.

76. Эффективность гипотензивной терапии у беременных / В.М. Гурьева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2013. – Т.6, №2. – С. 77-82.

77. Эффективность и безопасность бисопролола у беременных с хронической артериальной гипертонией не зависят от генетического полиморфизма гена CYP2D6 / Я.В. Брыткова [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т.49, №7-8. – С.50-55.

78. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton [et al.] // Hypertension. – 2017. - 00. - e000–e000.

79. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men / L. Wang [et al.] // Eur J Nutr. – 2013. - Vol.52, №7. – P.1771-1779.

80. Abalos, E. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / E. Abalos, L. Duley, D.W. Steyn // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. - №2. - CD002252.

81. Abnormal mid-trimester cardiac strain in women with chronic hypertension predates superimposed preeclampsia / S. Shahul [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2017. - №10. – P.251-255.

82. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study / L.C. Chappell [et al.] // Hypertension. – 2008. - Vol.51, №4. – P.1002-1009.

83. Allele, genotype and haplotype structures of functional polymorphic variants in endothelial nitric oxide synthase (eNOS), agiotensinogen (AGT) and aldosterone synthase (CYP11B2) genes in healthy pregnant women of Indian ethnicity / A. Devendran [et al.] // J Reprod Infertil. – 2015. - Vol.16, №4. – P.180-192.

84. Al-Ofi, E. A. Ligands of toll-like receptors 2/4 differentially alter markers of inflammation, adhesion and angiogenesis by monocytes from women with preeclampsia in co-culture with endothelial cells / E. A. Al-Ofi, D. O. Anumba // J Reprod Immunol. - 2017. - Vol. 121. – P. 26-33.

85. Alpha adducin G460T variant is a risk factor for hypertension in Tunisian population / H. Soualmia [et al.] // Clin Lab. – 2016. - Vol.62, №5. – P.765-770.

86. Alpha-adducin G460W polymorphism, urinary sodium excretion, and blood pressure in community-based samples / K. Yamagishi [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2004. - Vol.17, №5. – P.385-390.

87. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis of 22 studies including 14303 cases and 15961 controls / K. Liu [et al.] // PLoS One. – 2010. - Vol.5, №9. - e13057.

88. Analysis of the gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) and atrial natriuretic peptide (ANP) in women with preeclampsia / A. Bogacz [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. - №197. – P.11-15.

89. Anderson G.D., Carr D.B. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs // Clin Pharmacokinet. – 2009. – Vol.48, №3. – P.159-168.

90. Angiotensin-converting enzyme and adducin-1 polymorphisms in women with preeclampsia and gestational hypertension / C. Mandò [et al.] // Reprod. Sci. – 2009. - Vol.16, №9. – P.819-826.

91. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history / L.C. Poon [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.217, №5. – P.585-590.

92. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit / D. Wright [et al.] // Am J Obstet Gynecol. 2018. – Vol. 218, №6. – P. 612.e1–612.e6.

93. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia / D. Wright [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.217, №6. – P.685-670.

94. Association between alpha-adducin gene rs4963 polymorphism and hypertension risk in Asian population: a meta-analysis / Y.L. Qu [et al.] // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2016. - Vol.62, №13. – P.62-64.

95. Association between polymorphism of the G-protein β3 subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects / H. Zheng [et al.] // Biol Res. – 2013. – Vol.46, №3. – P.265-273.

96. Association of alpha-ADD1 gene and hypertension risk: a meta-analysis / X. Liao [et al.] // Med Sci Monit. – 2015. - №21. – P.1634-1641.

97. Association of baseline proteinuria and adverse outcomes in pregnant women with treated chronic hypertension / J.L. Morgan [et al.] // Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.128, №2. – P.270-276.

98. Association of chronic hypertension with birth of small-for-gestational-age neonate / A.M. Panaitescu [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.50, №3. – P.361-366.

99. Association of common polymorphisms in β1-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol / D. Si [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. – 2014. – Vol.64, №4. – P. 306-309.

100. Association of G-protein β3 subunit C825T polymorphism with essential hypertension: evidence from 63 729 subjects / S.L. Rong [et al.] // J Hum Hypertens. – 2017. - Vol.31, №8. – P.511-514.

101. Association of hypertension drug target genes with blood pressure and hypertension in 86,588 individuals / A.D. Johnson [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol.57, №5. – P.903-910.

102. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension / Z. Hlubocká [et al.] // Physiol Res. – 2009. - Vol.58, №6. – P.785-792.

103. Association of the G-protein β3 subunit gene polymorphism with the incidence of cardiovascular disease independent of hypertension: the Funagata study / M. Daimon [et al.] // J Hum Hypertens. – 2013. – Vol.27, №10. – P.612-616.

104. Associations between ADRB1 and CYP2D6 gene polymorphisms and the response to β-blocker therapy in hypertension / D. Wu [et al.] // J Int Med Res. – 2015. – Vol.43, №3. – P.424-434.

105. Associations of blood pressure change in pregnancy with fetal growth and gestational age at delivery: findings from a prospective cohort / Macdonald-Wallis C [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 36-44.

106. August, P. A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy / P. August, G. Helseth, E.F. Cook, C. Sison // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – Vol.191, №5. – P.1666-1672.

107. Aung, M. Association of gene polymorphisms of aldosterone synthase and angiotensin converting enzyme in pre-eclamptic South African Black women / M. Aung, T. Konoshita, J. Moodley, P. Gathiram // Pregnancy Hypertens. - 2018. - №11. - P.38-43.

108. Ayala, D.E. Ambulatory blood pressure monitoring for the early identification of hypertension in pregnancy / D.E. Ayala, R.C. Hermida // Chronobiol Int. – 2013. – Vol.30, №1-2. – P.233-259.

109. Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in hypertensive pregnancy disorders / R. Faber [et al.] // J Hum Hypertens. - 2004. - Vol. 18, № 10. - P. 707-712.

110. Beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to beta 1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension / J. Karlsson [et al.] // Clin Cardiol. – 2004. – №27. – P.347-350.

111. Beta1-adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism and response to bisoprolol in patients with chronic heart failure / W.P. Yu [et al.] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2006. – Vol.34, №9. – P.776-780.

112. Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, preeclamptic, and essential hypertensive pregnancies / C. Macdonald-Wallis [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 59, № 6. – P. 1241-1248.

113. Body mass index and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: the great obstetrical syndromes (GOS) study / C. Gasse [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol.13. – P.1-6.

114. Boriboonhirunsarn, D. Incidence of superimposed preeclampsia among pregnant Asian women with chronic hypertension / D. Boriboonhirunsarn, A. Pradyachaipimol, B. Viriyapak // Hypertens Pregnancy. – 2017. - Vol.36, №2. – P.226-231.

115. Bregand-White, J.M. Hypertension and patterns of induced labor at term / J.M. Bregand-White, M.A. Kominiarek, J.U. Hibbard // Pregnancy Hypertens. – 2017. - №10. – P.57-63.

116. Bregand-White, J.M. OS030. Hypertension and labor duration: Does it take longer? / J.M. Bregand-White, M.A. Kominiarek, J.U. Hibbard // Pregnancy Hypertens. – 2012. – Vol.2, №3. – P.192.

117. Brodde, O.E. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses / O.E. Brodde // Pharmacol Ther. – 2008. - Vol.117, №1. – P.1-29.

118. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics / D. Sehrt [et al.] // Pharmacogenomics. - 2011 – Vol.12, №6. – P.783-795.

119. Cea Soriano, L. Prescription of antihypertensive medications during pregnancy in the UK / L. Cea Soriano, B.T. Bateman, L.A. García Rodríguez, S. Hernández-Díaz // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2014. – Vol.23, №10. – P. 1051-1058.

120. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / K. Bramham [et al.] // BMJ. – 2014. – Vol.348. - g2301.

121. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? / C.V. Ananth [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2007. - Vol.197, №3. – P.273-280.

122. Chronic hypertension: effect of blood pressure control on pregnancy outcome / A.M. Panaitescu, S. Roberge, K.H. Nicolaides // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. - №1. – P.1-7.

123. Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment / T. Suonsyrjä [et al.] // Pharmacogenet Genomics. – 2010. – Vol.20, №5. – P.342-345.

124. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history / D. Wright [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. - Vol.213, №1. – P.62-72.

125. Control of Hypertension In Pregnancy Study randomised controlled trial-are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? / L.A. Magee [et al.] // BJOG. – 2016. - Vol.123, №7. – P.1135-1141.

126. Cui, Y. Low-dose aspirin at ≤16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis / Y. Cui, B. Zhu, F. Zheng // Exp Ther Med. – 2018. - Vol.15, №5. – P.4361-4369.

127. CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension among Tibetan, Dongxiang and Han populations from northwest of China / X. Li [et al.] // Clin Exp Hypertens. – 2016. - Vol.38, №4. – P.375-380.

128. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L.A. Magee [et al.] // Pregnancy Hypertens. - 2014 – Vol.4, №2. – P.105-145.

129. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders / A. Khalil [et al.] // PLoS One. – 2008. - Vol.3, №7. –P.2766-2771.

130. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study / F. Fuchs [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol.13, №1. - e0191002.

131. Effects of matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms on responsiveness to antihypertensive therapy of women with hypertensive disorders of pregnancy / A.C.T. Palei [et al.] // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2012. – Vol. 111. – P.262–267

132. Effects of the C825T polymorphism of the GNB3 gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study / E. Casiglia [et al.] // J Hypertens. – 2008. - Vol.26, №2. – P.238-243.

133. eNOS haplotypes affect the responsiveness to antihypertensive therapy in preeclampsia but not in gestational hypertension / V.C. Sandrim [et al.] // Pharmacogenomics. - 2010. - Vol.10, №1. – P.40-45.
134. eNOS haplotypes associated with gestational hypertension or preeclampsia / Sandrim V.C. [et al.] // Pharmacogenomics. - 2008. - Vol.9, №10. - P.1467-1473.
135. Epistatic study reveals two genetic interactions in blood pressure regulation / N.C. Ndiaye [et al.] // BMC Med Genet. – 2013. - Vol.14. – P.2-9.
136. Established preeclampsia risk factors are related to patterns of blood pressure change in normal term pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children / C. Macdonald-Wallis [et al.] // J Hypertens. – 2011. - Vol. 29, № 9. – P. 1703-1711.
137. Evaluation of institute of medicine guidelines for gestational weight gain in women with chronic hypertension / A.M. Siegel [et al.] // AJP Rep. - 2017 – Vol.7, №3. – P.145-150.
138. Frequency and consequences of ventricular hypertrophy in pregnant women with treated chronic hypertension / A.M. Ambia [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.217, №4. – P.467.
139. G protein receptor kinase 4 polymorphisms: β-blocker pharmacogenetics and treatment-related outcomes in hypertension / A.G. Vandell [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol.60, №4. – P.957-964.
140. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop preeclampsia later in pregnancy: implications for screening / A. Farina [et al.] // Prenat. Diagn. – 2009. - Vol.29, №11. – P.1038-1044.
141. Genetic variations in the vitamin-D receptor (VDR) gene in preeclampsia patients in the Chinese Han population / Y. Zhan [et al.] // Hypertension Research. – 2015. - Vol. 38., №7. – P. 513-517.
142. Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: A meta-analysis on hypertension risk / P. Ramu [et al.] // Indian J Hum Genet. – 2010. - Vol.16, №1. – P.8-15.

143. Gomolak, J. R. A role for innate immunity in the development of hypertension / J. R. Gomolak, S. P. Didion // Med Hypotheses. – 2014. - Vol. 83, № 6. - P. 640-643.
144. G-protein b3-Subunit gene C825T polymorphism and cardiovascular risk: an updated review / A. Semplicini [et al.] // High Blood Press Cardiovasc Prev – 2015. – Vol.22, №3. – P.225-232.
145. G-protein beta 3 subunit polymorphisms and essential hypertension: a case-control association study in northern Han Chinese / M. Li [et al.] // J Geriatr Cardiol. – 2015. – Vol.12, №2. – P.127-134.
146. Guedes-Martins, L. Chronic hypertension and pregnancy / L. Guedes-Martins // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 956. – P.395-407.
147. Guedes-Martins, L. Superimposed preeclampsia / L. Guedes-Martins // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 956. – P. 409-417.
148. Haas, D. M. Pharmacogenetics and individualizing drug treatment during pregnancy / D. M. Haas // Pharmacogenomics. – 2014. – Vol.15, №1. – P.69–78.
149. Haas, D. M. Pharmacogenetics and other reasons why drugs can fail in pregnancy: higher dose or different drug? / D. M. Haas, M. D'Alton // Obstet Gynecol. – 2012. – Vol.120, №5. – P.1176–1179.
150. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients / U.M. Vamsi [et al.] // Clin Exp Hypertens. – 2016. - Vol.38, №8. – P.659-665.
151. Haplotypes of the adrenergic system predict the blood pressure response to beta-blockers in women with essential hypertension / F. Filigheddu [et al.] // Pharmacogenomics. – 2010. - Vol.11, №3. – P.319-325.
152. Haram, K. B. Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome / K. Haram, J. H. Mortensen, B. Nagy // Journal of Pregnancy. – 2014. - Vol. 2014. – 910751.
153. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North

American society of pacing and electrophysiology // Circulation - 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043-1065.

154. High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome / G. Escher [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2009. - Vol.24, №6. – P.1870-1875.
155. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obst Gynecol. – 2013. - Vol.122. – P.1122–1131.
156. Hypertension-associated C825T polymorphism impairs the function of Gβ3 to target GRK2 ubiquitination / Z. Zha [et al.] // Cell Discov. – 2016. - №2. - e16005.
157. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis / L.M. Webster [et al.] // J Am Heart Assoc. - 2017. – Vol.6, №5. - e005526.
158. Impact of the β-1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study / H.Y. Lee [et al.] // Korean J Intern Med. - 2016 – Vol.31, №2. – P.277-287.
159. Impact of the β1-adrenoceptor Arg389Gly polymorphism on heart-rate responses to bisoprolol and carvedilol in heart-failure patients / T. Rau [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2012. – Vol.92, №1. – P.21-28.
160. Inflammatory mediators gene polymorphisms in preeclampsia / C. S. Franchim [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2011. - Vol. 30, № 3. – P. 338-346.
161. Influence of G-protein β-polypeptide 3 C825T polymorphism on antihypertensive response to telmisartan and amlodipine in Chinese patients / Z.L. Zhang [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2016. - Vol.129, №1. – P.8-14.
162. Influence of hypertension disorder complicating pregnancy and its interaction with other factors on incidence of small for gestational age / Wang Y. [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2016. – Vol.37, №9. – P.1283-1287.
163. Influence of non-dipping pattern of blood pressure in gestational hypertension on maternal cardiac function, hemodynamics and intrauterine growth restriction / A. Ilic [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2017. – Vol.10. – P.34-41.

164. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in pre-eclampsia / L. Ma [et al.] // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2015. - Vol.46, №1. - P.118-122.

165. Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure / H. Schelleman [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2006. - Vol.6, №1. – P.22-26.

166. Interactions between the FTO and GNB3 genes contribute to varied clinical phenotypes in hypertension / R. Kumar [et al.] // PLoS One. - 2013. - Vol.8, №5. - e63934.

167. Johnson, J.A. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics / J.A. Johnson // Ann Med. – 2012. – Vol.44, Suppl. 1. – P.17-22.

168. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis / J.F. Chen [et al.] // Int J Clin Exp Med. – 2015. - Vol.8, №6. – P.9162-9167.

169. Leineweber, K. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases / K. Leineweber, G. Heusch // Br. J. Pharmacol. – 2009. - Vol.158, №1. – P.61-69.

170. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy / L.A. Magee [et al.] // N Engl J Med. – 2015. - Vol.372, №5. – P.407-417.

171. Li, W. The -344C/T polymorphism in the CYP11B2 gene is associated with essential hypertension in the Chinese / W. Li, C. Liu // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2014. - Vol.15, №2. – P.150-155.

172. Li, Y.Y. α-Adducin Gly460Trp gene mutation and essential hypertension in a Chinese population: a meta-analysis including 10,960 subjects / Y.Y. Li // PLoS One. – 2012. – Vol.7, №1. - e30214.

173. Longitudinal analysis of heart rate variability in chronic hypertensive pregnancy / T. Walther [et al.] // Hypertens. Res. – 2005. - Vol. 28, № 2. – P. 113-118.

174. Longitudinal changes in QT interval variability and rate adaptation in pregnancies with normal and abnormal uterine perfusion / M. Baumert [et al.] // Hypertens. Res. – 2010. - Vol. 33, № 6. – P. 555-560.

175. Longitudinal changes in vascular function parameters in pregnant women with chronic hypertension and association with adverse outcome: a cohort study / L.M. Webster [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. - doi: 10.1002/uog.19021.
176. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis / T.T. Xu [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2015. – Vol.17, №7. – P.567-573.
177. Lower serum vitamin D metabolite levels in relation to circulating cytokines / chemokines and metabolic hormones in pregnant women with hypertensive disorders / R. Adela [et al.] // Front Immunol. – 2017 – Vol.8. – P. 273-287.
178. Luizon, M.R. Pharmacogenetics in the treatment of preeclampsia: current fndings, challenges and perspectives / M.R. Luizon, A.C.T. Palei, R.C. Cavalli, V.C. Sandrim // Pharmacogenomics. – 2017. – Vol.18, №6. – P. 571–583.
179. Luizon, M.R. Pharmacogenomic approaches that may guide preeclampsia therapy / M.R. Luizon, V.C. Sandrim // Pharmacogenomics. – 2013. – Vol.14, №6. – P.591–593.
180. Luizon, M.R. Pharmacogenomics of hypertension and preeclampsia: focus on gene-gene interactions / M.R. Luizon, D.A. Pereira, V.C. Sandrim // Front Pharmacol. – 2018. - №9. – P.168.
181. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A. Khalil [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. - Vol. 42, № 6. – P. 634-643.
182. Maternal and fetal morbidity following discontinuation of antihypertensive drugs in mild to moderate chronic hypertension: A 4-year observational study / M. Rezk [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2016. – Vol.6, №4. – P.291-294.
183. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy in women with chronic hypertension: a retrospective analysis of a national register / K. Broekhuijsen [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2015. - Vol.94, №12. – P.1337-1345.
184. Maternal cardiac autonomic function and fetal heart rate in preeclamptic compared to normotensive pregnancies / M.L. Swansburg [et al.] // Can. J. Cardiovasc. Nurs. – 2005. - Vol.15, №3. – P.42-52.

185. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study / B. Keskin-kılıç [et al.] // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2017. – Vol.18, №1. – P.20-25.
186. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach / L.C.Y. Poon [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 2010. - Vol.24. - P.104-110.
187. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro inflammatory phenotype and susceptibility to early onset preeclampsia and HELLP syndrome / B. B. van Rijn [et al.] // PLoS One. – 2008. - Vol. 3, № 4. – e 1865.
188. Meher S. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis / S. Meher, L. Duley, K. Hunter, L. Askie // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.216, №2. – P.121-128.
189. Nabhan, A.F. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension / A.F. Nabhan, M.M. Elsedawy // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. - №7. – CD006907.
190. Niu, W. Association of α-adducin and G-protein β3 genetic polymorphisms with hypertension: a meta-analysis of Chinese populations / W. Niu, Y. Qi // PLoS One. – 2011. - Vol.6, №2. - e17052.
191. Nzelu, D. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia and small for gestational age / D. Nzelu, D. Dumitrascu-Biris, K.H. Nicolaides, N.A. Kametas // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.218, №3. – P. 337.e1-337.e7.
192. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review / T. Firoz [et al.] // BJOG. – 2014. – Vol.121, №10. – P.1210–1218.
193. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of β-adrenergic receptor genes in hypertensive patients / Y. Gao [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2014. – Vol.16, №3. – P.207-213.
194. Pacanowski, M.A. PharmGKB submission update: IX. ADRB1 gene summary / M.A. Pacanowski, JA. Johnson // Pharmacol Rev. – 2007. – Vol.59, №1. – P.2-4.

195. Perinatal outcomes associated with abnormal cardiac remodeling in women with treated chronic hypertension / A.M. Ambia [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.218, №5. – P. 519.e1-519.e7.

196. Perry, H. Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population / H. Perry, E. Sheehan, B. Thilaganathan, A. Khalil // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.51, №4. – P. 524-530.

197. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Third International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy / D.M. Haas [et al.] // Clin. Transl. Sci. – 2011. - Vol.4, №3. – P.204-209.

198. Placental Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7/8 activation contributes to preeclampsia in humans and mice / P. Chatterjee [et al.] // PLoS One. – 2012. - Vol. 7, № 7. – e 41884.

199. Polymorphisms of Arg389Gly of β1-adrenergic receptor gene and essential hypertension risk: a meta analysis / Y.J. Li [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2011. – Vol.91, №44. – P.3115-3119.

200. Postpartum circulating markers of inflammation and the systemic acute-phase response after early-onset preeclampsia / B. B. van Rijn [et al.] // Hypertension. - 2016. - Vol. 67. – P. 404-414.

201. Prediction of superimposed preeclampsia using uterine artery Doppler velocimetry in women with chronic hypertension / N. Roncaglia [et al.] // Prenat Diagn. – 2008. – Vol.28, №8. – P.710-714.

202. Prediction of the risk for essential hypertension among carriers of C825T genetic polymorphism of G protein β3 (GNB3) gene / N.S. El Din Hemimi, A.A. Mansour, M.M. Abdelsalam // Biomark Insights. – 2016. – №11. – P.69-75.

203. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study / M. Hoeltzenbein [et al.] // Hypertension. - 2017 – Vol.70, №1. – P.201-208.

204. Prehypertension in early versus late pregnancy / Rosner J.Y. [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. - №12. – P.1-5.

205. Prognostic model for chronic hypertension in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term / V.S. Visser [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2017. - №10. – P.118-123.

206. Quinney, S.K. Is personalized medicine achievable in obstetrics? / S.K. Quinney, D.A. Flockhart, A.S. Patil // Semin Perinatol. - 2014. – Vol.38, №8. – P.534–540.

207. Relationship between ADD1 Gly460Trp gene polymorphism and essential hypertension in Madeira Island / A.C. Sousa [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. - Vol.96, №42. - e7861.

208. Relationship of aldosterone synthase gene (C-344T) and mineralocorticoid receptor (S810L) polymorphisms with gestational hypertension / M. Ramírez-Salazar [et al.] // J Hum Hypertens. – 2011. - Vol.25, №5. – P.320-326.

209. Renin-angiotensin system and alpha-adducin gene polymorphisms and their relation to responses to antihypertensive drugs: results from the GENRES study / T. Suonsyrjä [et al.] // Am J Hypertens. – 2009. – Vol.22, №2. – P.169-175.

210. Risk assessment of hypertensive disorders in pregnancy with maternal characteristics in early gestation: A single-center cohort study / H. Muto [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.55, №3. – P.341-345.

211. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy / E. Lecarpentier [et al.] // PLoS One. – 2013 – Vol.8, №5. - e62140.

212. Roberge, S. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis / S. Roberge, E. Bujold, K.H. Nicolaides // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.218, №3. – P.287-293.

213. Roberge, S. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials / S. Roberge, B. Sibai, A. McCaw-Binns, E. Bujold // Am J Perinatol. – 2016. – Vol.33, №8. – P.781-785.

214. Roberge, S. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage / S. Roberge, E. Bujold, K.H. Nicolaides // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.218, №5. – P.483-489.

215. Role of C825T polymorphism of GNbeta3 gene in preeclampsia / X. Tang [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2006. - Vol.25, №2. – P.93-101.
216. Role of innate immunity in preeclampsia: a systematic review / A. P. Bouças [et al.] // Reprod Sci. – 2017. – Vol. 24, № 10. – P. 1362-1370.
217. Role of the placental vitamin D receptor in modulating feto-placental growth in fetal growth restriction and preeclampsia - affected pregnancies / P. Murthi [et al.] // Front. Physiol. - 2016. – Vol. 7. – 43-53.
218. RT-qPCR assay on the vitamin D receptor gene in type 2 diabetes and hypertension patients in Turkey / Vural H.C., Maltas E. // Genet Mol Res. – 2012. – Vol.11, №1. – P.582-590.
219. Seguro, F. Management of arterial hypertension before 20weeks gestation in pregnant women / F. Seguro, B. Duly Bouhanick, B. Chamontin, J. Amar // Presse Med. – 2016. – Vol.45, №7-8, Pt.1. – P.627-630.
220. Significance of toll-like receptor 4 signaling in peripheral blood monocytes of preeclamptic patients / W. Chen [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2015. - Vol. 34, № 4. – P. 486-494.
221. Single nucleotide polymorphisms in G protein signaling pathway genes in preeclampsia / A.S. Kvehaugen [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol.61, №3. – P.655-661.
222. Sookoian, S. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis / S. Sookoian, T.F. Gianotti, C.D. González, C.J. Pirola // J Hypertens. – 2007. - Vol.25, №1. – P.5-13.
223. Sun, Y. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors / Y. Sun, Y.L. Yang, H.X. Yang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2007. – Vol.42, №7. – P.434-437.
224. Swapna, N. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension / N. Swapna, U.M. Vamsi, G. Usha, T. Padma // Indian J Hum Genet. – 2011. - Vol.17, №3. – P.201-206.

225. The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes / C. Ye [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9, №6. - e100180.

226. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity / H. Bruck [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol.46, №11. – P.11-15.

227. The C825T polymorphism in the G-protein beta 3 subunit gene in Chinese patients with preeclampsia / G. He [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2009. - Vol.28, №2. – P.156-167.

228. The C825T polymorphism of the G-protein β3 subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis / L. Guo [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol.8, №6. - e65863.

229. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? / L.A. Magee [et al.] // Hypertension. – 2016. - Vol.68, №5. – P.1153-1159.

230. The common Arg389Gly ADRB1 polymorphism affects heart rate response to the ultra-short-acting β(1) adrenergic receptor antagonist esmolol in healthy individuals / M. Muszkat [et al.] // Pharmacogenet Genomics. – 2013. – Vol.23, №1. – P.25-28.

231. The effect of calcium channel blockers on prevention of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension / N. Jiang [et al.] // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2015. – Vol.42, №1. – P.79-81.

232. The expression level of myocardial β1-adrenergic receptor affects metoprolol antihypertensive effects: a novel mechanism for interindividual difference / H. Liu [et al.] //Med Hypotheses. – 2013. – Vol.81, №1. – P.71-72.

233. The Fok1 vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians / A. Vaidya [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. - Vol.74, №6. – P.783-790.

234. The functional Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism is associated with lower left ventricular mass in hypertensive women / M.L. Sales [et al.] // Clin Chim Acta. – 2010. – Vol.411, №9-10. – P.744-748.

235. The Gβ3 splice variant associated with the C825T gene polymorphism is an unstable and functionally inactive protein / Z. Sun [et al.] // Cell Signal. – 2012. - Vol.24, №12. – P.2349-2359.

236. The interaction between maternal race/ethnicity and chronic hypertension on preterm birth / A. Premkumar [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. - Vol.215, №6. – P.787-795.

237. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic / F. Colonese [et al.] // Bio Med Research International – 2015. - Vol. 2015. - e986281.

238. The relationship of target organ damage and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with vitamin D receptor gene fok-I polymorphism in essential hypertension / E. Kulah [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2006. - Vol.29, №6. – P.344-350.

239. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis / S. Roberge [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.216, №2. – P.110-120.

240. The β1-adrenoreceptor gene Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms and hypertension: a meta-analysis / H. Kong [et al.] // Mol Biol Rep. – 2013. – Vol.40, №6. – P.4047-4053.

241. TLR-4 expression and pro-inflammatory cytokine production by peripheral blood monocytes from preeclamptic women / M. Romao [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2012. - Vol. 2, № 3. – P. 276-283.

242. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and preeclampsia: lack of association in a Caucasian population / A. Molvarec [et al.] // Hypertens Res. - 2008. - Vol. 31, № 5. – P. 859-864.

243. Toll-like receptor gene polymorphisms and preeclampsia risk: a case-control study and data synthesis / F. Xie [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2010. - Vol. 29, № 4. – P. 390-398.

244. Use of antihypertensive medications during delivery hospitalizations complicated by preeclampsia / K.L. Cleary [et al.] // Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.131, №3. – P.441-450.

245. Vanek, M. Chronic hypertension and the risk for adverse pregnancy outcome after superimposed pre-eclampsia / M. Vanek, E. Sheiner, A. Levy, M. Mazor // Int J Gynaecol Obstet. – 2004. – Vol.86, №1. – P.7-11.

246. Vitamin D receptor gene polymorphisms and plasma renin activity in essential hypertensive individuals / S. Cottone [et al.] // J Hum Hypertens. – 2015. – Vol.29, №8. – P.483-487.

247. Vitamin D receptor genetic polymorphism is significantly associated with decreased risk of hypertension in a Chinese Han population / J. Jia [et al.] // Clin Hypertens (Greenwich). – 2014. – Vol.16. – P.634–639.

248. Vitamin D receptor polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy / V. B. Rezende [et al.] // Mol Biol Rep. – 2012. - Vol.39, №12. – P.10903-10906.

249. Williams, P.J. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions / P.J. Williams, L. Morgan // Pharmgenomics Pers Med. – 2012. - №5. – P.37–51.

250. Women's views and postpartum follow-up in the CHIPS Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) / M. Vidler [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – Vol.206. – P.105-113.

251. Yee, L.M. Association between gestational weight gain and perinatal outcomes in women with chronic hypertension / L.M. Yee, A.B. Caughey, Y.W. Cheng // Am J Obstet Gynecol. – 2017. - Vol.217, №3. – P.348-357.

252. Zhang, J. Z. Risk factors of recurrent preeclampsia and its relation to maternal and offspring outcome / J. Z. Zhang, J. He // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2015. - Vol. 44, № 3. – P. 258-263.

253. β1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to β-blocker therapy and prognosis / W.N. Liu [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol.7, №7. - e37659.

254. β1-adrenoceptor gene Arg389Gly polymorphism and essential hypertension risk in general population: a meta-analysis / H. Wang [et al.] // Mol Biol Rep. – 2013. - Vol.40, №6. – P.4055-4063.

255. β-Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients / Y. Iwamoto [et al.] // Hypertens Res. – 2011. – Vol.34, №5. – P.573-577.

256. β-adrenoceptor subtype expression in human placenta and umbilical arteries in normal and preeclamptic pregnancies / P.G. Hynes [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2008. - Vol.27, №2. - P.169-181.